

L'Action de l'Adrénaline en Perfusion intraveineuse chez le Cobaye anesthésié

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1958

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard LEQUY

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

né le 11 Août 1932, à NANCY (M.-et-M.)

Examineurs de la Thèse	{	MM. FRANCK, Professeur, Président.	}	Juges
		HELLUY, Professeur.....		
		ARNOULD, Maître de Conférence Agrégé....		
		LAMARCHE, Maître de Conférence Agrégé..		

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

BAR-LE-DUC
IMPRIMERIE DU BARROIS
1958

L'Action de l'Adrénaline en Perfusion intraveineuse chez le Cobaye anesthésié

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy

L'Action de l'Adrénaline en Perfusion intraveineuse chez le Cobaye anesthésié

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1958

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard LEQUY

Élève de l'École du Service de Santé Militaire
né le 11 Août 1932, à NANCY (M.-et-M.)



Examineurs de la Thèse	}	MM. FRANCK, Professeur, Président.	}	Juges
		HELLUY, Professeur		
		ARNOULD, Maître de Conférence Agrégé....		
		LAMARCHE, Maître de Conférence Agrégé..		

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

BAR-LE-DUC
IMPRIMERIE DU BARROIS
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. P. SIMONIN.

Assesseur : M. C. FRANCK.

Secrétaire : M. P. RADUREAU.

Doyens honoraires : MM. LUCIEN, MERKLEN et PARISOT.

Professeurs honoraires : MM. BOUIN, ANGEL, JACQUES, JEANDELIZE, I'RUHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLEY - BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL.

Professeurs :

Clinique de la Tuberculose.....	M. SIMONIN.
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie.	M. MERKLEN.
Anatomie Pathologique.....	M. FLORENTIN.
Clinique Chirurgicale.....	M. CHALNOT.
Clinique Médicale.....	M. KISSEL.
Clinique Obstétricale.....	M. VERMELIN.
Chimie Médicale.....	M. WOLFF.
Clinique Ophthalmologique.....	M. THOMAS.
Anatomie.....	M. BEAU.
Clinique Chirurgicale.....	M. BODART.
Chaire de Stomatologie.....	M. HOUPERT.
Physiologie.....	M. FRANCK.
Histologie.....	M. LEGAIT.
Médecine du Travail et Réadaptation Professionnelle et Sociale.....	M. PIERQUIN.
Physique Médicale.....	M. N.....
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.....	M. GRIMAUD.
Clinique Gynécologique.....	M. BERTRAND.
Hygiène et Médecine Sociale.....	M. MELNOTTE.
Clinique Médicale.....	M. MICHON.
Clinique Médicale Infantile.....	M. NEIMANN.
Bactériologie et Parasitologie Médicales.	M. HELLUY.
Pathologie Médicale.....	M. HERBEUVAL.
Clinique Urologique.....	M. GUILLEMIN.
Médecine Légale.....	M. HEULLY.
Thérapeutique.....	M. LOUYOT.
Electro-Radiologie.....	M. ROUSSEL.

Conférences, Cours et Cliniques Complémentaires :

Anatomie Descriptive et Embryologie...	M. CAYOTTE, Maître de Conf. Agrégé.
Anatomie Pathologique.....	M. RAUBER, Maître de Conf. Agrégé.
Chimie Médicale.....	M. PAYSANT, Délégué Agrégé.
Clinique Cardiologique.....	M. L. MATHIEU, Chargé de Cours.
Clinique des Maladies Cancéreuses.....	M. FLORENTIN, Professeur.
Clinique des Maladies Infectieuses.....	M. GERBAUT, Chargé de Cours.
Clinique des Maladies Mentales.....	M. HACQUARD, Chargé de Cours.
Clinique des Maladies des Vieillards...	M. HERBEUVAL, Professeur.
Clinique de Chirurg. et Orthopédie Infant.	M. BEAU, Professeur.
Clinique Dermatologique.....	M. BEUREY, Agrégé.
Clinique Neuro-Chirurgicale.....	M. LEPOIRE, Agrégé.
Clinique Neurologique.....	M. ARNOULD G., Agrégé.
Clinique Obstétricale.....	M. RICHON, Agrégé.

Clinique Ophtalmologique.....	M. CORDIER, Agrégé.
Clinique O. R. L.	M. GOSSEREZ, Agrégé.
Clinique de la Tuberculose.....	{ M. SIMONIN, Professeur.
	{ M. BRIQUEL, Chargé de Cours.
Epidémiologie et Hygiène.....	{ M. MELNOTTE, Professeur.
	{ M. SENAULT, Maître de Conf. Agrégé.
Hématologie et Transfusion Sanguine..	M. PIERSON, Chargé de Cours.
Histologie.....	M. DOLLANDER, Profes. sans Chaire.
Médecine Opér. et Chir. Expérimentale.	M. BENICHOUX, Agrégé.
Parasitologie et Bactériologie.....	{ M. HELLUY, Professeur.
	{ M. E. de LAVERGNE, M. de Conf. Agr.
Pathologie Chirurgicale....	M. LOCHARD, Agrégé.
Pathologie Expérimentale....	M. SADOUL, Maître de Conf. Agrégé.
Pathologie Générale.....	M. FAIVRE, Agrégé.
Pathologie Obstétricale.....	M. HARTEMANN, Profes. sans Chaire.
Pharmacologie.....	M.
Physiologie.....	{ M. ARNOULD P., Maître de Conf. Agrégé.
	{ M. LAMARCHE, Délégué, M. de Conf. Agr.
Physique Médicale....	M.
Propédeutique Obstétricale.....	M. RICHON, Agrégé.
Psychiâtrie Inf. et Enfance déficiente...	M. MEIGNANT, Chargé de Cours.
Médecine Infantile....	M. PIERSON M., Délégué Agrégé.
Séméiologie et Propédeutique Chirurg...	{ M. ANDRE, Agrégé libre.
	{ M. GUIBAL, Délégué Agrégé.
	{ M. MIDON, Délégué Agrégé.
	{ M. HARTEMANN P., Agrégé.
Séméiologie et Propédeutique Médicales.	{ M. LAMY, Délégué Agrégé.
	{ M. DORNIER, Chargé de Cours.

Professeurs sans Chaire :

MM. GRANDPIERRE, HARTEMANN et DOLLANDER.

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. CAYOTTE, SADOUL, SENAULT, ARNOULD P.,
RAUBER, E. de LAVERGNE

Agrégés en Exercice :

MM. RICHON, CORDIER, LOCHARD, GOSSEREZ, FAIVRE, ARNOULD G.,
BENICHOUX, BEUREY, LEPOIRE, HARTEMANN P.

Agrégés Libres :

MM. ANDRE, ARNULF, PIETRA.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

A MES PARENTS

*Ils ont été pour moi le plus bel exemple
de bonté et de sacrifice, qu'ils trouvent ici
le témoignage de ma profonde affection et
l'hommage de ma très vive reconnaissance*

A MA FEMME

*Avec toute mon affectueuse gratitude
pour la collaboration apportée dans la
rédaction de ce travail.
En témoignage de ma tendresse.*

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse

M. le Professeur Claude FRANCK

Professeur de Physiologie

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Hommage de notre profond respect.*

A nos Juges :

M. le Professeur J.-R. HELLUY

Professeur de Bactériologie et Parasitologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur Agrégé Pierre ARNOULD

M. le Professeur Agrégé Maurice LAMARCHE

Hommage respectueux.

A M. le Médecin Général GIRAUD

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'Honneur

A M. le Médecin Colonel MUNARET

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Sédillot
Officier de la Légion d'Honneur

A mes Maîtres des Hôpitaux civils et militaires

*A mes Camarades
de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A mes Amis du Détachement de Nancy

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme officiel de nos études médicales, il est pour nous un devoir bien agréable à remplir : celui de témoigner notre reconnaissance et notre gratitude à nos Maîtres.

Monsieur le Professeur FRANCK a bien voulu nous confier le sujet de ce travail. Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse après nous avoir ouvert les portes du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy. Nous avons travaillé sous sa bienveillante attention et profité de ses conseils éclairés. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et de nos très respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur ARNOULD nous a suivi tout au long de l'élaboration de cette thèse. Tant dans la mise au point de l'exposé de ce travail que dans l'interprétation des résultats, il a été notre guide éclairé et notre conseiller ne ménageant ni son temps ni sa peine et nous faisant profiter de sa grande expérience de la Physiologie.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer notre profonde et respectueuse gratitude.

Nous avons eu l'honneur de connaître Monsieur le Professeur LAMARCHE au Laboratoire de Physiologie. Nous avons toujours apprécié sa bienveillante cordialité et il a bien voulu accepter d'être notre juge.

Nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance.

Nous remercions bien vivement Monsieur le Professeur HELLUY qui a accepté de juger notre travail.

A l'Hôpital Militaire Sédillot, nous avons eu la possibilité de travailler dans d'agréables conditions au Service de

Chirurgie, sous la direction bienveillante de Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel MABILLE, puis avec le Médecin Commandant SIMONEL, dans le Service de Pneumophtisiologie.

Nous sommes heureux de leur témoigner nos sentiments respectueux.

INTRODUCTION

Les capsules surrénales furent découvertes par EUSTACHI en 1543. Trois siècles plus tard, en 1855, ADDISON signalait leur altération constante au cours de la maladie qui porte son nom. Malgré de nombreuses recherches, la physiologie de la glande médullo-surrénale, en particulier l'action de ses extraits, avant les magnifiques travaux d'OLIVER et SCHAEFER, en 1895, était une question très controversée. Les premiers, ils eurent alors l'idée d'injecter les extraits surrénaux par voie intraveineuse et leurs résultats firent l'objet, en 1895, de deux mémoires d'une clarté, d'une précision et d'une justesse que le temps n'a pas contredit. Six années plus tard, en 1901, TAKAMINE et ALDRICH, indépendamment l'un de l'autre, découvraient le principe actif et l'isolaient sous sa forme cristallisée : c'est l'adrénaline, hormone médullo-surrénale. STOLZ enfin, en 1904, en réalisait la synthèse.

Les publications relatives à l'adrénaline n'ont pas cessé depuis son isolement, mais la découverte de la nor-adrénaline tout comme l'étude de la sécrétion de ces deux hormones, ainsi que la mise en jeu de la sécrétion médullo-surrénale a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années.

L'action de l'adrénaline sur le système cardio-vasculaire en injection intraveineuse unique est bien connue. Chez le lapin, le chien, le chat et le cobaye tout comme chez l'homme, elle entraîne une élévation notable de la tension artérielle en même temps qu'une augmentation de la fréquence cardiaque. La technique des perfusions intraveineuses lentes est un cas particulier, intéressant de toutes façons du point de vue pharmacodynamique, pour toute substance active ; l'injection continue d'adrénaline ne semble pas faillir à cette règle.

En 1907, KRETSCHMER (39) le premier a réalisé des perfusions continues d'adrénaline chez le lapin. Ses tra-

vaux ont été repris par de nombreux auteurs qui, à leur tour, expérimentèrent chez l'homme, et chez les différentes espèces animales. Parmi eux nous citerons BAUDOIN, BERNARD, LEWIN et SALLET (8), MALMEJAC et DONNET (49), mais surtout HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (30). Une mise au point a été faite en 1955 dans la thèse de MAZARS (50).

A notre connaissance, il n'existe pas de travaux relatifs aux perfusions intraveineuses d'adrénaline chez le cobaye. Sur les conseils de Monsieur le Professeur FRANCK, nous nous sommes proposés d'étudier cette question. En effet, le cobaye est un animal de plus en plus employé pour ses réactions pharmacodynamiques et biologiques. Il nous a donc paru utile de connaître son comportement vis-à-vis des perfusions continues d'adrénaline. D'autre part, ces recherches nous permettent de comparer nos résultats à ceux obtenus chez les autres espèces animales : chien, chat, lapin.

Ainsi posé, notre travail se divisera en deux parties :

Première Partie : *Travaux antérieurs relatifs aux perfusions intraveineuses d'adrénaline :*

- 1) Evolution de la pression artérielle au cours des perfusions intraveineuses d'adrénaline.
- 2) Actions cardiaque et respiratoire de l'adrénaline en perfusion continue.

Deuxième partie : *Recherches personnelles :*

- 1) Technique.
- 2) Résultats.
- 3) Discussion.

Conclusion.

PREMIERE PARTIE

Travaux antérieurs relatifs aux perfusions intraveineuses d'Adrénaline.

L'action cardio-tensionnelle de l'adrénaline en injection intraveineuse a déjà fait l'objet de nombreuses études. Chez l'homme, tout comme chez les différentes espèces animales : lapin, chien, chat, cobaye, son injection entraîne une élévation notable de la pression sanguine qui se maintient un temps assez court en général pour revenir graduellement à son point de départ, après avoir accusé une phase d'hypotension passagère.

Dans le but d'obtenir des effets moins brutaux et plus prolongés, on eut recours à la méthode des perfusions intraveineuses. Cette technique présente le double avantage de prolonger l'action du produit et de permettre son administration à débit constant. Mais les injections continues conduisent souvent à des résultats tout différents de ceux obtenus avec les injections rapides, ce qui a amené les expérimentateurs à une investigation attentive de ce phénomène.

I. - Evolution de la pression artérielle au cours des perfusions intraveineuses d'Adrénaline.

Il ressort de ces nombreux travaux que les réactions observées se classent en deux types :

— dans le premier, l'hypertension se maintient constante pendant tout l'apport adrénaliné. A l'arrêt de celui-ci la pression sanguine revient progressivement à sa valeur de départ sans qu'il se produise d'hypotension : ce type de réaction est observé chez le lapin.

— dans le second, et dans des conditions expérimentales identiques, après une hypertension initiale contemporaine du début de l'injection, celle-ci ne se maintient pas en plateau. Malgré un apport adrénaliné rigoureusement constant on observe peu à peu une baisse tensionnelle qui ramène la pression à sa valeur de départ. De plus, à l'arrêt de la perfusion il apparaît une hypotension marquée puis la pression sanguine revient peu à peu à la normale. Ce deuxième type de réaction se rencontre chez le chien et chez le chat.

A) Chez le Lapin.

En 1907, KRETSCHMER (39) chez le lapin anesthésié à l'uréthane et au cours de perfusions de plusieurs heures a observé, dès le début de l'injection, une forte hypertension qui s'est maintenue en plateau pendant toute la durée de la perfusion. A l'arrêt de celle-ci la tension artérielle a baissé rapidement pour revenir à la normale. Les expériences de DURANT (20), STRAUB (63), TRENDLENBURG (65) ont conduit aux mêmes conclusions. Enfin, MAZARS (50) en 1955 a repris les travaux de KRETSCHMER : dans les mêmes conditions expérimentales il a obtenu des résultats totalement identiques, à savoir : l'injection au lapin de 2 à 4 $\mu\text{g/kg/min}$. d'adrénaline en solution à 1/100.000^e a provoqué une hypertension constante et durable. A l'arrêt de l'apport adrénaliné il n'a pas observé d'hypotension.

CORI et CORI (16), TRENDLENBURG et FLEISCHAUER (67), CORI, CORI et BUCHWALD (17) ont recherché la dose seuil, la dose minima capable d'élever la pression sanguine. Elle est comprise chez le lapin entre 0,6 et 0,8 $\mu\text{g/kg/min}$. Il existe d'ailleurs une proportionnalité entre la dose injectée et l'hypertension observée jusqu'à une dose de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. au delà de laquelle il n'y a plus de hausse tensionnelle supplémentaire (KRETSCHMER, 39).

En augmentant encore la dose, l'adrénaline a provoqué la mort de l'animal (KRETSCHMER, 39).

B) Chez le chien.

BAINBRIDGE et TREVAN (2), PLUMIER-CLERMONT et GAROT (55), TRENDLENBURG (66), STRAUB (63), BEAUDOIN, BENARD, LEWIN et SALLET (8) qui, les premiers, expérimentèrent chez le chien avaient enregistré un même type

de courbe tensionnelle que chez le lapin, à savoir, une hypertension constante pendant toute la durée de la perfusion, avec, à son arrêt, retour à la normale. (Notons que leurs injections étaient de courte durée).

BEAUDOIN, BENARD, LEWIN et SALLET (8) avaient cependant mentionné que chez certains animaux un « régime cardiotensionnel stable ne s'établit qu'au bout de quelques minutes ». Par ailleurs, l'hypertension n'était pas toujours constante, chez quelques animaux, il apparaissait un fléchissement qu'ils avaient attribué au refroidissement possible de l'animal. Ils avaient enfin remarqué, consécutivement à l'arrêt de la perfusion, une hypotension marquée puis un retour progressif vers la valeur normale.

Les travaux d'ERLANGER et GASSER (22) en 1919, ont conduit à des conclusions un peu différentes. Chez le chien anesthésié à l'éther, alors que les faibles doses d'adrénaline ont maintenu une hypertension élevée et stable, les fortes, initialement hypertensives, ont entraîné peu à peu une lyse des effets tensionnels. L'arrêt de l'injection a été caractérisé par une phase hypotensive puis la pression sanguine a retrouvé son niveau initial avec les petites doses, mais est resté en dessous avec les fortes.

MALMEJAC et DONNET en 1935 (49), HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL, en 1939 (30), PROHASKA, HARMS et DRAGSTEDT, en 1937 (57), TIFFENEAU et SCHEINER, en 1938 (64), FREEMAN, FREEDMAN et MILLER, en 1941 (25), BEAUVALLET, en 1949 (9), ont repris ces expériences au cours de perfusions durant 30 minutes, à plusieurs jours. Leurs résultats diffèrent de ceux des premiers expérimentateurs. Après un temps de latence de quelques secondes (15 à 20 secondes en moyenne), inévitable pour permettre la diffusion de l'adrénaline dans le système circulatoire, la pression sanguine s'est élevée brutalement et rapidement (augmentation portant à la fois sur les pressions maxima, différentielle et minima). En cours de perfusion, malgré un apport adrénaliné constant, l'hypertension a baissé peu à peu, et chez certains animaux la pression est revenue progressivement à son niveau initial. Avec une concentration adrénalinique importante la lyse tensionnelle a encore été nette.

Dès l'arrêt de la perfusion, ils ont noté une hypotension rapide, brutale, plus ou moins prolongée dont le retour vers la normale s'est effectué en 5, 10 et même 40 minutes.

A la lumière de ces travaux, on peut donc conclure

que chez le chien l'hypertension ne se maintient pas d'une façon stable.

La dose minima hypertensive est certainement supérieure à $0,10 \mu\text{g/kg/min.}$, elle est de l'ordre de $0,2$ à $0,4 \mu\text{g/kg/min.}$ pour DRAGSTEDT, WIGHMAN et HUFFMAN (19), de $0,5 \mu\text{g}$ pour TRENDELENBURG (66), de $0,3$ à $0,6$ pour SALLET (60). Ici encore, l'hypertension est proportionnelle à la dose injectée : STRAUB (63), PLUMIER-CLERMONT et GAROT (55), TRENDELENBURG (66), TIFFENEAU et SCHEINER (64).

La dose maxima provoquant « un plafond hypertensif » est assez mal définie. Elle est inférieure à $16 \mu\text{g/kg/min.}$ pour FREEMAN, FREEDMAN et MILLER (25), VIGAN et ESSEX (68). Les fortes doses peuvent entraîner épistaxis et oedème aigu du poumon : BAUDOIN, BENARD, LEWIN et SALLET (8), HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (31). Enfin, TIFFENEAU et SCHEINER (64), PLUMIER-CLERMONT et GAROT (55) ont mentionné l'absence d'accoutumance du chien vis-à-vis de l'adrénaline ; en faisant varier le débit dans un sens ou dans l'autre ils ont pu provoquer soit une nouvelle ascension, soit une chute plus ou moins marquée de la tension artérielle.

La recherche d'une action hypotensive des faibles doses d'adrénaline a fait l'objet de nombreux travaux. HOSKINS, GUNNING et BERRY (36), NICE, ROCK et COURTRIGHT (54), TRENDELENBURG (66), ont noté cette action hypotensive. Chez le chien chloralósé, BAUDOIN, BENARD, LEWIN et SALLET (8) sont arrivés aux mêmes conclusions : la perfusion de doses infimes d'adrénaline a entraîné une baisse de la pression sanguine qui descend en courbe de grand rayon pour remonter à la fin de la perfusion. Par contre, HERMANN, MORIN et VIAL (32), chez le chien décérébré et non narcosé n'ont jamais observé d'hypotension : les doses infimes d'adrénaline sont ou inefficaces ou hypertensives. Ces contradictions peuvent peut-être s'expliquer par des divergences de techniques dont les conséquences ont été soulignées par HERMANN, MORIN et VIAL (32) lorsqu'ils écrivaient : « Nous ne concluons pas à l'impossibilité d'une action vaso-dilatatrice de l'adrénaline puisque, selon les auteurs qui l'ont observée, celle-ci ne se produit que chez le chien éthérisé et non chez ces animaux décérébrés et non narcosés ».

C) Chez le chat.

Le chat présente le même type de réaction que le chien. FREEMAN, en 1933 (24), chez le chat endormi à l'allobarbital avait déjà noté une lyse progressive des effets tensionnels au cours de perfusions de deux heures environ, et à raison de 1 à 6 μ g/kg/min. L'arrêt de l'injection était suivi d'une hypotension importante. MAZARS, en 1955 (50), a repris ces expériences et il est arrivé aux mêmes conclusions. Utilisant des solutions d'adrénaline plus concentrées que pour le chien (de l'ordre du 1/100.000^e) il a observé une baisse progressive de l'hypertension en cours d'injection, cette lyse étant proportionnellement plus marquée que chez le chien.

Quant à l'action hypotensive des faibles doses d'adrénaline, CANNON et LYMAN, en 1913 (13), NICE, ROCK et COURTRIGHT (54), NICE et NEILL (53), LIEB et HYMAN (16) l'ont signalée au cours d'injections uniques et rapides. Il en est de même selon ELLIOT (21), pour qui la baisse tensionnelle est plus marquée chez le chat que chez le chien, alors qu'elle n'apparaît pas chez le lapin. GRUBER, en 1929 (26) n'a observé d'hypotension que chez l'animal décérébré, elle n'est pas apparue chez le chat normal.

TRENDELENBURG (66) a retrouvé cette hypotension au cours de perfusions intraveineuses continues. Il en est de même pour LUNDHOLM (48) qui l'a notée chez l'animal anesthésié à l'éuréthane ou à l'éther mais pas chez le chat normal ou chez le chat chloralósé.

II. — Actions cardiaque et respiratoire de l'Adrénaline en perfusion continue.

1) Action sur la fréquence cardiaque.

L'adrénaline, par action directe sur le cœur, entraîne une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation de la force contractile du myocarde.

Chez les différentes espèces : chien, chat, lapin, cette tachycardie n'apparaît pas lorsque l'adrénaline est injectée à l'animal entier. Un mécanisme régulateur d'origine parasympathique entre en jeu. Il entraîne une bradycardie manifeste : « le vaguspuls » des auteurs Allemands. Cette réaction vagale peut être supprimée par atropinisation de

l'animal ou par section bilatérale des pneumogastriques. Dans ce cas alors, la tachycardie est manifeste.

Chez le chien normal, chloralosé mais non atropinisé, SALLET (60) a observé une bradycardie importante avec des doses moyennes de l'ordre du $\mu\text{g/kg/min}$. Ce fait a été confirmé par PLUMIER-CLERMONT et GAROT (55). ERLANGER et GASSER (22) ont même mentionné que l'adrénaline, mais très rarement, peut provoquer un arrêt cardiaque (chien anesthésié à l'éther non atropinisé).

2) Action sur la respiration.

Dès 1895, OLIVER et SCHAEFER avaient signalé que l'injection intraveineuse d'extraits de glandes surrénales entraîne une diminution de l'amplitude et de la fréquence respiratoires, plus marquée chez le lapin que chez le chien. Cette bradypnée importante peut souvent conduire jusqu'à une apnée complète. C'est à des conclusions identiques que sont arrivés BADANO 1898 (1), BORUTTAU 1899 (11) et LANGLEY 1901 (40). Cette action de l'adrénaline a été confirmée par KAHN 1903 (37), NEUJEAN 1904 (52), BROWN 1915 (12), ROBERTS 1921 (59), MELLANBY et HUGGETT 1923 (51). L'apnée adrénalinique serait d'origine réflexe, provoquée par l'hypertension agissant sur les récepteurs baro-sensibles : J. F. et C. HEYMANS 1925 (34), LANGLOIS et GARRELON (41) notent soit un ralentissement soit une accélération du rythme respiratoire, mais tous ces auteurs utilisent de fortes doses d'adrénaline. NICE, ROCK et COURTRIGHT 1914 (54), NICE et NEILL (53) mentionnent cependant que si les fortes doses d'adrénaline diminuent la fréquence respiratoire (chez le chien et le chat anesthésiés à l'éuréthane), les faibles à l'inverse entraînent une augmentation de la ventilation. Cette action accélératrice de l'adrénaline serait une action directe sur les centres respiratoires (J. F. et C. HEYMANS 1926 (35)). Un argument supplémentaire a été apporté par FRANCK, GRANDPIERRE, ARNOULD et ROYER (23), qui, perfusant directement le quatrième ventricule par une solution d'adrénaline au 1/1000 ont obtenu une augmentation faible mais constante des mouvements respiratoires.

Au cours des perfusions continues, l'action de l'adrénaline est discrète, l'hormone modifiant peu le rythme et l'amplitude respiratoires. LANGLOIS et GARRELON (42), LANGLEY, en 1901 (40), l'avaient déjà noté : les injections

répétées d'une dose identique d'adrénaline ne provoquent qu'une réponse respiratoire insignifiante.

Chez le chien normal FREEMAN, FREEDMAN et MILLER (25), au cours de perfusions intraveineuses de 60 à 90 minutes, observent peu de temps après le début de l'injection un accroissement discret et passager de la fréquence respiratoire. Cette réponse respiratoire est différente avec les fortes doses d'adrénaline. C'est ainsi qu'ERLANGER et GASSER (22), qui, dans le but d'obtenir un choc adrénalinique perfusent 6 à 11 ml. de la solution au 1/1.000^e pendant 21 à 90 minutes, observent soit une bradypnée transitoire, soit une bradypnée progressive atteignant parfois une fréquence très basse : 6 à 7 mouvements par minute, soit enfin à l'extrême une apnée complète. Dans ce dernier cas, la respiration artificielle ne retarde la mort de l'animal que quelques minutes.

Ces derniers auteurs ne mentionnent pas l'apparition d'un écoulement sanguinolent par les narines qui signerait un oedème aigu du poulmon.

En effet, l'adrénaline à dose léthale peut provoquer un oedème aigu pulmonaire et celui-ci a été réalisé expérimentalement par de nombreux auteurs, au cours d'injections uniques. C'est le cas pour LESAGE (43-44), BATELLI (7), VIGRAN et ESSEX (68), REUSE (58) chez le cobaye, de LESAGE (43-44), BATELLI (7), VIGRAN et ESSEX (68), HALPERN et CRUCHAUD (28), HALLION et NEPPER (27), BARIETY et KOHLER (3-4-5) chez le lapin, de LESAGE (43-44), VIGRAN et ESSEX (68) chez le chien, de LESAGE (43-45) chez le chat.

Cette dose léthale serait chez le cobaye, le lapin et le chien intermédiaire entre 0,1 et 0,2 mg/kg. Le chat présenterait une sensibilité plus faible à l'adrénaline et la dose mortelle serait intermédiaire entre 0,5 et 0,8 mg/kg. : LESAGE (43). Seuls au cours de perfusions continues BAUDOUIN, BENARD, LEWIN et SALLET (8) HERMANN, JOURDAN, MORIN et VIAL (31) mentionnent que les fortes doses d'adrénaline peuvent entraîner épistaxis et oedème aigu du poulmon.

Conclusion

Il nous faut reconnaître la grande variabilité de réponse vis-à-vis de l'adrénaline d'une espèce animale à une autre. Au point de vue tensionnel, nous avons vu que le lapin s'opposait au chien et au chat. Alors que chez le

premier la perfusion entraînait une hypertension stable, chez les deux derniers on assistait à une lyse progressive de l'hypertension, malgré un apport adrénalinique rigoureusement constant.

Au point de vue cardiaque et respiratoire, il semble bien que lapin, chien et chat réagissent d'une façon identique. Aux doses moyennes, l'adrénaline accélère le cœur, elle a très peu d'action sur la respiration ; aux fortes doses, elle entraîne une bradypnée qui peut parfois aller jusqu'à une apnée complète et s'accompagner d'œdème pulmonaire.

DEUXIEME PARTIE

Recherches P^resonnelles.

I. — Technique.

L'étude des réactions du cobaye à la perfusion lente d'adrénaline pose évidemment des problèmes techniques difficiles en raison de la petite taille de cet animal, particulièrement en ce qui concerne l'enregistrement de la pression artérielle. Nous avons pu les résoudre de façon très satisfaisante grâce à l'emploi d'électromanomètres. Aussi avant de préciser le processus opératoire suivi, il nous a semblé nécessaire de décrire le système d'enregistrement utilisé.

A) **Système d'enregistrement.**

Le Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy a fait construire par la maison *Racia* un enregistreur multiple comportant 3 électromanomètres, un électrocardiographe et un thermomètre électrique.

Ces appareils sont à inscription directe et les enregistrements se font simultanément sur un même papier à l'aide d'une table de déroulement.

Les châssis portent la partie électronique et chacun des systèmes d'enregistrement est groupé dans un rack d'où partent les fils de connexion des différents capteurs (capteurs de pression, électrodes de l'électrocardiographe, thermistances) qui seront montés sur l'animal.

D'autre part, le rack est relié à la table de déroulement par un câble à brins multiples, assurant la commande des plumes d'inscription.

1° *Les électromanomètres.*

Les trois électromanomètres qui équipent l'appareil sont identiques. Il s'agit d'électromanomètres à capacité variable ; la pression agit en déformant une membrane élastique qui forme l'une des armatures d'un condensateur, l'autre étant fixe. Ainsi toute variation de pression se traduit par une modification de la capacité du condensateur. Celui-ci est inclu dans un circuit traversé par un courant de fréquence constante, produit par un oscillateur à quartz. Les variations de capacité du condensateur sont détectées et un amplificateur à deux étages commande le galvanomètre de la plume d'inscription dont les déplacements sur le papier sont proportionnels à la pression imposée à la membrane élastique du condensateur.

La déviation maxima de la plume est de 4 centimètres. Sur le châssis électronique, un sélecteur permet de choisir entre plusieurs sensibilités, de telle sorte que la déviation maxima de la plume soit atteinte pour une pression de 5, 10 ou 20 cm d'eau, ou de 5, 10 ou 20 cm de mercure. Cette large gamme de sensibilité permet d'enregistrer des pressions de valeur très différente, ce qui est particulièrement précieux pour la recherche physiologique.

De plus, la pression peut être enregistrée sous trois aspects différents : pression absolue — variations de pression, dans ce cas la plume oscille autour de sa position de repos, à laquelle elle tend toujours à revenir en dehors de toute variation de pression —, enfin pression moyenne. Un sélecteur sur le châssis permet de passer très facilement de l'une à l'autre de ces modalités d'enregistrement.

Les capteurs, qui contiennent le condensateur à armature élastique, se présentent extérieurement sous une forme rectangulaire avec une tête en plexiglas portant deux robinets à trois voies qui permettent le rinçage du capteur. Le premier robinet est fixé en avant, au milieu de la tête en plexiglas. Il est relié par un cathéter rempli de liquide à la source de pression. L'autre robinet se trouve sur le côté droit du capteur ; on peut y adapter une seringue remplie de la solution de rinçage. Un fil de connexion relie le capteur au rack. Sa forme et son poids lui assurent une bonne stabilité et en cours de manipulation, il ne risque ni de glisser ni de tomber.

A chaque expérience, nous avons procédé à un étalonnage de la chaîne de pression utilisée pour mesurer la pression sanguine, à l'aide d'un manomètre à mercure.

Cet étalonnage réitéré n'est d'ailleurs pas indispensable, en raison de la bonne fidélité de l'appareil.

2° *L'électrocardiographie.*

C'est également un appareil à inscription directe. Une plume spéciale, à faible course mais à fréquence propre élevée, lui est réservée sur la table de déroulement. Les électrodes étant posées sur l'animal aux emplacements classiques, un sélecteur permet de choisir la dérivation voulue. L'inscription sur un même papier de l'E.C.G. et des autres phénomènes étudiés est certes avantageuse, mais la vitesse de déroulement optima n'est évidemment pas la même pour l'étude de l'activité électrique du cœur et pour celle de la pression sanguine. Pour cette dernière, une vitesse relativement lente (2 mm/sec. environ) est favorable, mais alors l'E.C.G. n'est pratiquement plus lisible. C'est pourquoi nous avons toujours monté, sur les mêmes électrodes, un autre électrocardiographe portatif (*Alvar*) qui était mis en route à intervalles réguliers pour obtenir un tracé à la vitesse de 5 cm/sec. permettant une interprétation plus fine des enregistrements.

3° *Le thermomètre électrique.*

C'est un appareil de mesure de température par thermistances. Cinq thermistances peuvent y être simultanément branchées, permettant la mesure de cinq températures différentes ; toutefois, la mesure ne peut être faite qu'avec une seule thermistance à la fois, un sélecteur permettant de passer de l'une à l'autre très facilement. Nous n'avons jamais utilisé que l'une d'elles, montée dans une petite boule en plastique et destinée à être introduite dans le rectum de l'animal en expérience.

La température mesurée peut être soit enregistrée, grâce à un amplificateur spécial, soit simplement lue sur un milliampermètre gradué directement en degrés centigrades. Nous nous sommes toujours contentés de ce dernier procédé.

La mesure continue de la température rectale du cobaye s'est avérée extrêmement utile. L'expérience du Laboratoire a montré que le cobaye, animal de petite taille, se refroidit très vite lorsqu'il est anesthésié, et que ses réactions physiologiques varient fortement suivant la tem-

pérature : ceci a été net, en particulier au cours de recherches sur l'excitabilité du pneumogastrique et sur la motilité utérine.

Grâce à ce contrôle continu, les cobayes peuvent être maintenus à une température constante, à quelques dixièmes de degré près. Ils sont réchauffés en permanence par une lampe à infra-rouge qui, suivant les conditions, est approchée ou éloignée de l'animal.

B) Table de déroulement.

Cette table est montée sur roulettes, elle n'est reliée au rack que par un câble unique, ce qui permet de la disposer à l'endroit le plus commode pour suivre les réactions de l'animal.

Le papier d'enregistrement a une largeur de 37 cm, et peut se dérouler à une vitesse allant de 0.2 à 80 mm sec. avec 25 vitesses intermédiaires.

Elle est munie de 4 galvanomètres à plumes. La plume 1 est réservée à l'électrocardiographie. Comme déjà dit, aux vitesses de déroulement habituelles, le tracé obtenu ne peut être correctement interprété, la vitesse étant trop lente. Néanmoins, cet enregistrement permet de compter la fréquence cardiaque et de déceler les modifications grossières de la forme de l'électrocardiogramme. On peut alors mettre en route l'autre appareil à une vitesse de déroulement plus rapide. Les plumes 2, 3 et 4 sont reliées aux trois chaînes de mesure de pression de l'appareil, la plume 3 pouvant aussi servir à l'enregistrement continu de la température. En fait, nous n'avons jamais utilisé, pour nos expériences, que 2 chaînes de pression, l'une enregistrant la pression artérielle, l'autre la respiration.

La table de déroulement comporte également des signaux topeurs, simples signaux électromagnétiques comparables à ceux de DEPREZ. Deux de ceux-ci étaient reliés à un marqueur de temps incorporé à la table. Ils peuvent donner des tops à des intervalles réguliers de 30, 10, 5, 2, 1, 0.5 et 0.2 secondes. Deux autres signaux commandés par pédale, servaient à repérer soit les différentes manœuvres effectuées sur le cobaye (mise en route ou arrêt de la perfusion, etc...), soit l'enregistrement d'un électrocardiogramme à grande vitesse par l'appareil *Alvar*.

C) Préparation des animaux.

Les expériences portent uniquement sur des cobayes mâles, provenant d'élevages divers et nourris au Laboratoire. D'un poids moyen de 500 grs (430 à 750 grs), tous étaient bien portants, à l'exception d'un animal qui présentait une dermatose localisée du train postérieur (cobaye n° 2).

Après quelques essais à l'uréthane nous avons choisi comme anesthésique le mébubarbital (*), injecté par voie intrapéritonéale. Le gros avantage de ce produit par rapport à l'uréthane est qu'il déprime peu la pression artérielle. Il présente, par contre, quelques inconvénients auxquels il est relativement facile de parer : le mébubarbital est présenté en solutions à 65 mgr/cc., concentration très forte lorsqu'il s'agit de petits animaux, or, les solutions diluées se conservent très mal et nous avons dû renoncer à en préparer d'avance. La dose totale à injecter est de l'ordre de 15 mgr., il faut donc prélever la valeur correspondante à l'aide d'une seringue de précision. On étend ce volume à 1 cc à l'aide de sérum physiologique. D'autre part, la dose d'anesthésique nécessaire doit être fixée avec précision, avec une quantité trop faible de mébubarbital, l'animal ne s'endort pas, avec une dose trop forte on risque une apnée rapidement mortelle, la marge entre ces deux doses étant faible. Normalement, l'animal s'endort au bout d'une dizaine de minutes.

Une fois anesthésié, l'animal est placé en décubitus dorsal sur une planchette à laquelle il est attaché par les pattes et la tête.

On rase l'animal au niveau de la région cervicale antérieure, puis l'on pratique une incision médiane du menton au sternum. Le plan musculaire et l'aponévrose dégagés, la trachée est découverte. Incisée transversalement, elle est cathétérisée par une sonde en plastique taillée en biseau, faisant office de canule trachéale et liée solidement à la trachée par un fil.

La jugulaire droite est à son tour dénudée. Après ligature et incision en aval, le vaisseau est cathétérisé par une canule en polythène à bout effilé. La canule est elle-même reliée par un tuyau en caoutchouc à une seringue remplie

* Nous remercions les Laboratoires ABBOTT qui nous ont aimablement fourni le Nembutal utilisé.

de sérum physiologique légèrement hépariné. 0,2 cc. d'héparine, dose forte mais nécessaire, sont injectés dès que la canule est mise en place pour éviter son obturation par coagulation sanguine.

L'aiguille de la seringue à perfusion est alors fixée dans le caoutchouc, le plus près possible de la veine pour diminuer au maximum le temps de latence nécessaire au passage de l'adrénaline du cathéter dans le sang.

Les injections continues sont réalisées grâce à un appareil à perfusion *Braun*. Il comporte une seringue de 5 cc. dont le corps est fixe et dont le piston est entraîné d'une façon régulière par un moteur électrique. Un vernier permet la mesure des déplacements du piston. Un système de démultiplication permet 12 vitesses d'injection allant de 10 cm en 17 minutes (vitesse 1) à 10 cm en 89 heures 35 minutes (vitesse 12). Nous avons utilisé le plus souvent la vitesse 5, soit 2,5 cm en 30 minutes correspondant à l'injection d'un volume de 1,25 cc. dans ce laps de temps. Cette vitesse présente cet avantage que la quantité de liquide perfusé est faible. D'autre part, dans le cas particulier d'une solution d'adrénaline à 5 μ g/min, il est possible d'injecter 5 μ g. en 8 secondes (à titre d'injection-test) en revenant à la vitesse 1.

La carotide gauche est dénudée en évitant de traumatiser le pneumogastrique (risque d'accidents pulmonaires). Après pose en amont d'une pince à artère et incision transversale du vaisseau, une sonde en polythène est introduite puis liée solidement par un fil. La sonde est reliée au robinet du capteur de pression par un système de verrouillage hermétique. Le capteur est placé sur une planche à une hauteur telle que le robinet du capteur soit au niveau de l'oreillette du cobaye de façon que la pression soit mesurée par rapport au zéro vrai.

Un pneumographe permet l'enregistrement des mouvements respiratoires de l'animal. Il se compose d'un tube chenillé extensible, fixé à l'aide d'une ficelle autour du thorax de l'animal. Une tubulure latérale le relie à un capteur de pression qui, dans ce cas, assure l'inscription des mouvements respiratoires. Notons que la plume n'enregistre pas la pression absolue mais les variations de pression. Le système — tube chenillé, tubulure latérale, robinets du capteur — est rempli de liquide pour amplifier ces variations de pression. Nos animaux n'ont jamais été soumis à la respiration artificielle et, à la fin de la pré-

paration, la respiration des cobayes était spontanée et le plus souvent normale.

D) Déroulement de l'expérience.

Une fois les animaux ainsi préparés, on prenait un tracé témoin permettant de mesurer la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le rythme respiratoire. En même temps, l'électrocardiogramme était enregistré à vitesse rapide en D1, D2, D3. Bien entendu, ces enregistrements n'étaient commencés qu'au moment où le cobaye, souvent refroidi au cours de la préparation, avait récupéré une température normale.

La perfusion d'adrénaline pouvait alors commencer par mise en route de l'appareil à injection continue. Le moment exact du début de l'injection était inscrit à l'aide du signal.

L'arrêt de l'injection a lieu, le plus souvent, 30 minutes plus tard. Quelques minutes après, une injection témoin est réalisée. Une injection témoin est parfois aussi pratiquée avant le début de la perfusion. (Dans le cas des perfusions de 5 μ g/kg/min., il était facile d'injecter 5 μ g. en 8 sec. sans modifier la technique de perfusion, mais en passant à la vitesse 1).

E) Liquide perfusé.

L'adrénaline utilisée est l'adrénaline du Codex. Elle se présente en ampoules scellées d'1 cc = 1 mgr. Les solutions sont préparées en cours d'expérience du fait de leur altération rapide à la lumière. La concentration désirée est obtenue par dilution dans du sérum physiologique hépariné. Les dilutions sont réalisées de telle façon que quelle que soit la dose d'adrénaline injectée (0,002 à 20 μ g/kg/min.), la quantité de liquide perfusé, par unité de temps et pour une vitesse d'injection donnée (habituellement vitesse 5), soit toujours la même.

Classement des animaux expérimentés.

	Nombre d'animaux	Numéro des animaux
Animaux témoins	3	N ^{os} 7, 8, 25.
ADRÉNALINE : 20 μ g/kg/min....	1	N ^o 12.
: 40 μ g/kg/min....	7	N ^{os} 1, 2, 6, 10, 11, 14, 28.
: 5 μ g/kg/min....	5	N ^{os} 16, 29, 30, 31, 32.
: 2 μ g/kg/min....	2	N ^{os} 18, 33.
: 1 μ g/kg/min....	2	N ^{os} 19, 34.
: 0,2 μ g/kg/min ..	2	N ^{os} 20, 35.
: 0,02 μ g/kg/min .	2	N ^{os} 21, 36.
: 0,01 μ g/kg/min .	3	N ^{os} 23, 24, 26.
: 0,002 μ g/kg/min.	2	N ^{os} 22, 27.

Tableau 1.

II. — Résultats.

1 Action de l'Adrénaline en perfusion intraveineuse sur la pression sanguine.

Avant d'étudier l'action des perfusions intraveineuses d'adrénaline sur la pression sanguine du cobaye, nous nous sommes assurés au préalable que la tension artérielle ne variait ni spontanément, ni sous l'influence d'une perfusion intraveineuse de sérum physiologique hépariné à la vitesse habituelle d'injection (vitesse 5 correspondant à 1,25 cc de liquide perfusé en 30 minutes). Le cobaye n^o 8, anesthésié mais non perfusé a été suivi pendant 90 minutes. La tension artérielle, 8 cm de Hg au départ, est restée constante tout au long de l'expérience (variations de l'ordre de 0,5 cm. de Hg en + ou en -) et une heure trente plus tard, elle était à 7,5 cm de Hg. Deux animaux, par ailleurs, ont reçu une perfusion de sérum physiologique hépariné (1,25 cc) pendant 30 minutes (cobayes n^{os} 7 et 25). La pression s'est maintenue constante (pres-

sions de départ respectivement à 4,5 et 5,1 cm de Hg ; à l'arrêt de l'injection 4,6 et 5).

A) 1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min.}$ d'ADRENALINE.

Au début de notre expérimentation, nous avons recherché quelle dose d'adrénaline entraînait une hypertension manifeste sans provoquer de troubles électrocardiographiques. Cette dose optima nous a semblé être comprise entre 2 et 5 $\mu\text{g/kg/min.}$

a) *Perfusion de 1 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (nos 19 et 34).*

Les 2 animaux ont accusé, dès le début de l'injection, une hypertension nette (la pression moyenne passe de 8 à 10 cm de Hg dans un cas, de 5,7 à 6,9 cm dans l'autre), qui en cours d'injection a baissé légèrement mais régulièrement pour revenir à la valeur de départ dans un cas (8 cm de Hg), à une valeur un peu plus élevée dans l'autre (6,25 cm de Hg).

Chez le premier cobaye, l'hypotension secondaire à l'arrêt de l'injection a été nette (pression moyenne à 1 cm de Hg) suivie d'un retour vers la pression sanguine normale. Cette phase hypotensive n'a pu être suivie chez le deuxième animal, par suite de l'obstruction du cathéter carotidien.

b) *Perfusion de 2 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (nos 18 et 33).*

Les deux animaux ont présenté une hypertension nette qui a atteint son maximum 5 minutes après le début de l'injection : la pression moyenne passe de 7 à 10,25 cm de Hg dans un cas (n° 18), de 4 à 10 cm dans l'autre (n° 33). Elle a ensuite subi une baisse progressive mais son niveau est toujours resté supérieur à la valeur de départ. La cessation de l'apport adrénaliné a entraîné le retour vers la pression sanguine normale dans un cas, une hypotension extrêmement marquée dans l'autre (pression moyenne à 2,5 cm de Hg) sans retour complet à la valeur initiale au bout de 30 minutes.

c) *Perfusion de 5 $\mu\text{g/kg/min.}$: 5 animaux (nos 16, 29, 30, 31 et 32).*

Prenons l'exemple du cobaye n° 32 (figures 1 et 2)
Avant l'injection :

- pression maxima : 8,25 cm de Hg.
- pression minima : 6,25 cm de Hg.
- pression moyenne : 7,5 cm de Hg.
- rythme cardiaque : 280.

Figure 1. — *Action d'une perfusion intraveineuse lente d'adrénaline (5 μ g/kg/min.) sur l'électrocardiogramme, la pression sanguine et la respiration.*

Cobaye mâle - n° 32 - 506 grammes - Perfusion de 30 min.

De haut en bas : Temps en 2 secondes - E. C. G. : Electrocardiogramme (D₂) - P. S. : Pression sanguine - R. : Respiration - Signal 1 : Signal repère des prises d'E. C. G. sur l'appareil ALVAR - Signal 2 : Signal repère des différentes manœuvres effectuées sur le cobaye (mise en route ou arrêt de la perfusion...).

En A : 1 min. avant le début de la perfusion.

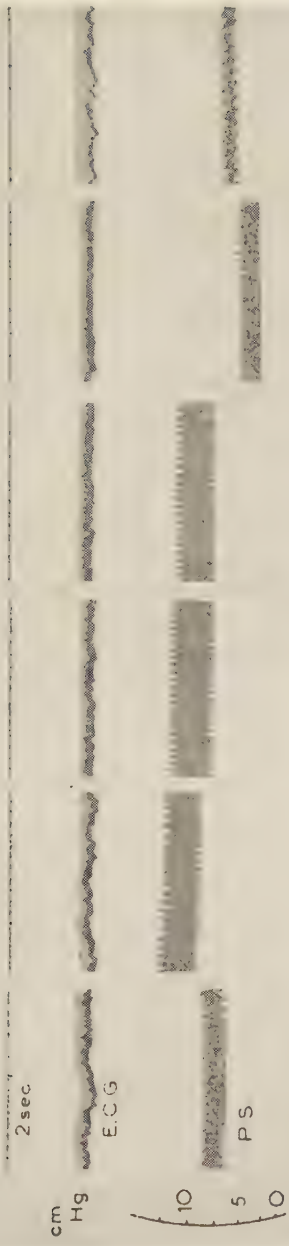
B : 3 min. après le début de la perfusion.

C : après 15 min. de perfusion.

D : 3 min. avant l'arrêt de la perfusion.

E : 2 min. après l'arrêt de la perfusion.

F : 25 min. après l'arrêt de la perfusion.



R

The letter 'R' is positioned to the left of a series of horizontal lines, likely representing a reference or a specific signal component.

Signal 1					
A	B	C	D	E	F
Signal 2					

The table is organized into two main sections: 'Signal 1' and 'Signal 2'. 'Signal 1' contains a single row with six columns labeled A, B, C, D, E, and F. 'Signal 2' is represented by an empty row below the 'Signal 1' section, also spanning the same six columns.

La perfusion a débuté à 15 h. 10, elle s'est prolongée jusqu'à 15 h. 40. Après 15 secondes de latence nécessaire à la diffusion de l'adrénaline dans le courant circulatoire, la pression sanguine a augmenté d'une façon brutale, jusqu'à 15 h. 12 :

- 15 h. 11 : Pression artérielle moyenne à 11,2
(max. 14 ; min. 9,75).
- 15 h. 12 : Pression artérielle moyenne à 12,2
(max. 15 ; min. 10).

Cet accroissement important s'est accompagné d'une tachycardie (fréquence cardiaque passant de 280 à 300 battements/minute). Cette première phase a donc été caractérisée par une élévation importante de la maxima, par un accroissement moindre de la pression minima. La pression différentielle a fortement augmenté et presque doublé.

L'apport adrénaliné se poursuivant, l'hypertension initiale ne s'est pas maintenue constante. Nous avons assisté à une chute progressive :

- 15 h. 15 : Pression artérielle moyenne à 11 cm
max. 13 ; min. 9,5 .
- 15 h. 20 : Pression artérielle moyenne à 10,5
(max. 12,5 ; min. 9).
- 15 h. 30 : Pression artérielle moyenne à 9,75
(max. 11,5 ; min. 7,5).

A l'arrêt de l'injection, la pression artérielle moyenne était à 9 cm de Hg :

- 15 h. 40 (arrêt de l'injection) : Pression artérielle
moyenne à 9
(max. 10 ; min. 7,5).

Durant ces 30 minutes d'injection, nous avons noté une tachycardie. La respiration, par contre, n'a pas semblé être modifiée par l'apport adrénaliné. L'arrêt de l'injection est suivi d'une baisse tensionnelle rapide et brutale :

- 15 h. 41 : pression artérielle moyenne à 4,5
(max. 5,5 ; min. 3,5).

puis d'un retour progressif vers la pression de départ qui, ici, n'était pas encore atteinte au bout de 30 minutes.

- 15 h. 50 : Pression artérielle moyenne à 6
- 16 h. : Pression artérielle moyenne 6,5
- 16 h. 10 : Pression artérielle moyenne 6,75.

Cette hypotension contemporaine de l'arrêt de la perfu-

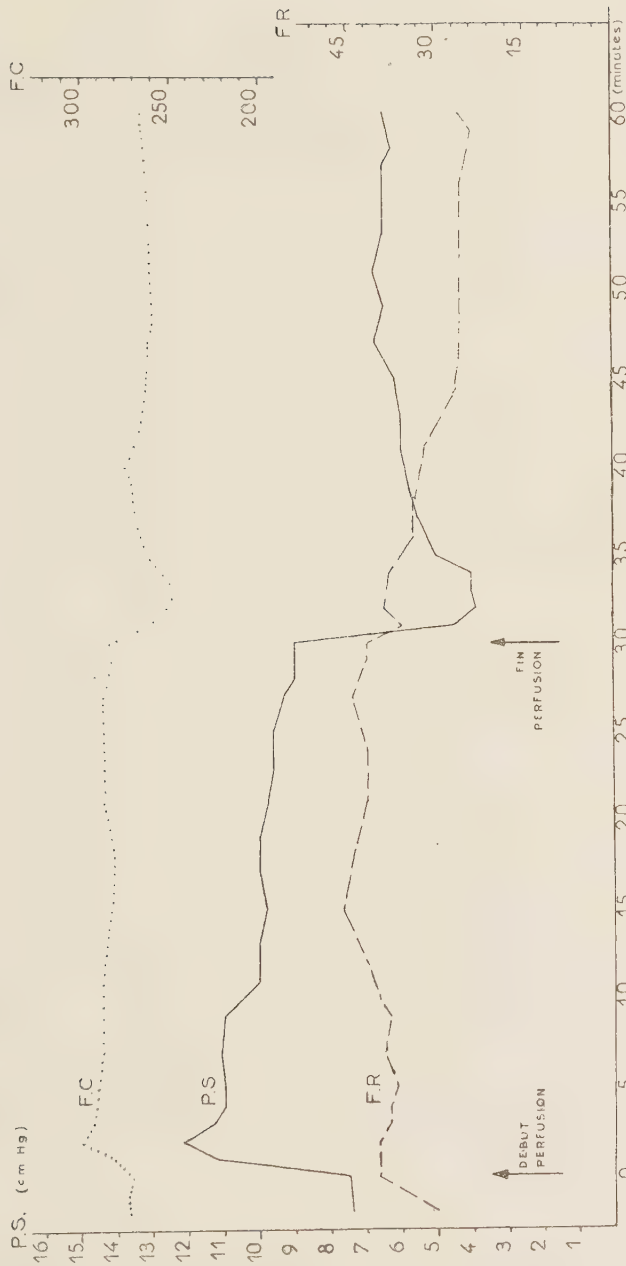


Figure 2. + Action d'une perfusion intraveineuse lente d'adrénaline ($5 \mu\text{g/kg/min.}$) sur la fréquence cardiaque (F. C.), sur la pression sanguine (P. S.) et sur la fréquence respiratoire (F. R.).

Cobaye mâle - n° 32 - 506 grammes. Perfusion de 30 min.

sion a affecté la tension minima, mais surtout la maxima, entraînant une diminution de la pression différentielle. Elle s'est accompagnée par la même occasion d'une bradycardie passagère (fréquence cardiaque passant de 285 à 248 battements par minute).

Les quatre autres cobayes ont réagi d'une façon à peu près identique, en notant cependant la grande variabilité de réceptivité vis-à-vis de l'adrénaline, d'un animal à l'autre. Le cobaye n° 31 a présenté une hypertension extrêmement forte à 13,5 cm de Hg. Elle s'est accompagnée de troubles électrocardiographiques durant 10 minutes. Le cobaye n° 16 par contre n'a présenté qu'une maxima à 9,5 cm de Hg. Néanmoins, nous avons obtenu toujours le même type de courbe, à savoir une hypertension initiale suivie d'une lyse des effets tensionnels. L'arrêt de l'injection est suivi d'une hypotension puis d'un retour progressif à la pression sanguine de départ. Par ailleurs, nous n'avons jamais noté, en début d'injection, une hypotension précédant l'augmentation de pression.

d) *Perfusion de 10 μ g/kg/min.* : 7 animaux (nos 1, 2, 6, 10, 11, 14 et 28).

Deux cobayes furent anesthésiés à l'éuréthane, les cinq autres au mébubarbital. Cinq animaux (nos 1, 2, 6, 14 et 28) ont présenté des troubles électrocardiographiques contemporains du début de l'injection, en même temps qu'une hypertension marquée, respectivement à 10, 11, 11,5, 12,5 et 13,5 cm de Hg. Ces troubles se sont prolongés entre 5 et 10 minutes chez les animaux nos 1, 14 et 28, tout le long de l'injection chez les deux autres (nos 2 et 6). Les cobayes 10 et 11, après un temps de latence de 15 sec. en moyenne, ont présenté une hypertension brutale égale respectivement à 9,75 et 10 cm de Hg (pression de départ à 7 et 5 cm de Hg). Comme nous l'avons déjà mentionné pour la dose de 5 μ g/kg/min. on observe une lyse des effets tensionnels, à l'arrêt de l'injection la pression étant respectivement à 7,25 et 6,75 cm de Hg. L'hypotension consécutive à l'arrêt de l'apport adrénaliné est plus marquée et plus prolongée qu'avec les doses moitié moindres.

e) *Perfusion de 20 μ g/kg/min.* : 1 animal (n° 12).

Un seul cobaye a été soumis à une injection de 20 μ g/kg/min. L'animal a présenté des troubles électrocardiographiques importants en même temps qu'une hyper-

tension extrêmement forte, à 15 cm de Hg. Là aussi, nous avons remarqué une lyse puis une hypotension secondaire à l'injection. La dose de 20 $\mu\text{g/kg/min.}$ ayant été mal supportée par l'animal, nous n'avons pas jugé intéressant de faire des doses plus fortes.

B) 0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 $\mu\text{g/kg/min.}$ d'ADRENALINE.

Recherchant une dose hypotensive, nous avons utilisé des quantités décroissantes d'Adrénaline : 0,2 puis 0,02 ; 0,01 et enfin 0,002 $\mu\text{g/kg/min.}$ Là encore, les perfusions ont duré 30 minutes.

a) *Perfusion de 0,2 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (n^{os} 20 et 35).*

Les deux animaux ont présenté vers la dixième minute d'injection dans un cas, vers la deuxième dans l'autre, une augmentation tensionnelle de 0,75 et 0,50 cm de Hg (la pression artérielle moyenne passant de 7 à 7,75 cm de Hg dans un cas : n^o 20, de 5 à 5,5 cm dans l'autre : n^o 35) avec retour progressif à la pression sanguine de départ. La chute de la pression a été peu marquée à l'arrêt de la perfusion (pression artérielle moyenne respectivement à 6,1 et 4,75 cm de Hg) avec retour en 10 à 20 minutes à la valeur de base.

b) *Perfusion de 0,02 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (n^{os} 21 et 36)*

Un animal (n^o 36) n'a pas réagi. L'autre a présenté le même type de courbe kymographique que les animaux n^{os} 20 et 35 en mentionnant cependant l'absence d'hypotension secondaire.

c) *Perfusion de 0,01 $\mu\text{g/kg/min.}$: 3 animaux (n^{os} 23, 24 et 26).*

Alors qu'un animal (n^o 23) n'a pas réagi, le deuxième (n^o 26) a accusé une très légère hypertension à partir de la cinquième minute (pression artérielle moyenne passant de 4,5 à 5 cm de Hg), plus marquée en fin de perfusion (pression artérielle moyenne : 6,25 cm), et après celle-ci (pression artérielle moyenne à 7,5).

Le troisième cobaye seul, a présenté en cours d'injection (5 minutes après le début) une hypotension (Pression artérielle moyenne passant de 5,75 à 4,75) qui s'est poursuivie après l'arrêt de la perfusion.

d) *Perfusion de 0,002 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (n^{os} 22 et 27).*

Un animal n'a pas réagi (n^o 22). Le deuxième a présenté une légère hypertension (augmentation de la pression

Action des perfusions intraveineuses d'adrénaline sur la pression sanguine

Pression en cm. de Hg.

N. du Cobaye	ADRENALINE en μp/kg/min.	AVANT LA PERFUSION	TEMPS DE PERFUSION					ARRÊT de la PERFUSION	TEMPS APRÈS LA PERFUSION					
			1 min.	2	5	10	20		1 min.	2	5	10	20	30
22 27	0,002	5,75 4	5,75 4,1	5,7 4,1	5,9 4,1	5,5 4,9	5,5 5	5,5 5	5,4 5,3	5,25 5,3	5,1 5,3			
23 24 26	0,01	4,2 5,75 4,5	4,5 5,75 4,5	4,5 5,7 4,5	4,75 5 5	4,5 5 4,85	4,2 5,25 4,9	4,5 4,75 6,25	4,6 4,75 6,5	4,6 4,9 6,3	4,5 3,5 6,5	3,25 7,5		
21 36	0,02	6,8 3,4	7,3 3,4	7,5 3,5	8 3,25	9 3,25	7 3,45	7 5	7 5	7 5,5	8,2 4,8	8 4		
20 35	0,2	7 5	7,25 5,25	7,5 5,5	7,5 5,1	7,75 5,15	7 4,9	6,5 5,5	6,1 4,75	6,25 4,75	6,5 4	6,75 4,7	4,9	5
19 34	1	8 5,7	10 6,9	9,7 6,8	9,7 6,5	9,5 6,5	8 6,2	8 16,25	4 6	4	5,5	5,5		
18 33	2	7 4	8 7,5	9 8,7	10,25 10	9 9	8,75 7,6	8,25 6,25	7,25 2,5	7 2	7,5 2	2,1	2,5	2,7
16 29 20 31 32	5	6,5 5,75 8,25 6,5 7,5	9 11 11,25 13,5 11,2	9,5 10,5 11,2 13 12,2	9,5 8,5 11 12 11	6 6,5 10,5 10,5 10,5	5 7,5 10,25 9 9,75	7 8,25 10 8,5 9	3 5 5 4 4,5	2,5 4,7 4,9 2,5 3,9	2,7 5 6,2 3,2 5	3,2 5,7 7,5 4 6	6,2 7,6 4,7 6,5	6,5 7,5 5,5 6,7
1 2 6 10 11 14 28	10	4 8 4,5 7 5 7,5 6,25	10 11 11,5 9,75 10 12,5 13,5	9,25 10,75 10 9,75 10 12,5 13	8,5 10,5 7,75 9,75 10 12,5 11,25	8 10 7,5 7,5 8 11,75 9,5	7,5 9,75 8,25 7,5 7 12 8,75	8 8 ⁽¹⁾ 7,5 7,25 ⁽¹⁾ 6,75 ² 8 ⁽²⁾ 8,75	3,5 4,5 3 3 3 5 5	3,25 4 2,8 2,75 2,75 3 4	3,25 4 2,5 2 2 2,25 4	4	2,5 2,5	2,6 4,6
12	20	6,5	15	15	14	13	11	10	6,75	5	3			

(*) Anesthésié à l'uréthhane.

(1) Perfusion de 60 min.

(2) Perfusion de 40 min.

TABLEAU 2.

de 0,9 cm de Hg. faisant passer la pression artérielle moyenne de 4 à 4,9 cm) qui a légèrement augmenté en cours d'injection (pression à 5 cm) puis après (5 minutes après l'arrêt de la perfusion pression à 5,3).

C) CONCLUSION :

A la lumière de ces résultats, nous concluons que :

a) Les doses d'adrénaline de 1 à 10 μ g. entraînent :

une hypertension importante, brutale et rapide, l'hypertension ne se maintient pas en plateau en cours de perfusion. On assiste à une lyse progressive des effets tensionnels, sans retour à la valeur de départ (sauf pour les nos 2 et 19).

- l'arrêt de l'injection est suivi d'une hypotension aussi brutale et aussi importante que l'hypertension initiale puis d'un retour progressif vers la normale.

b) Les doses de 0,02, 0,01 et 0,002 μ g/kg/min. qui représentent un apport adrénalinique faible, n'entraînent pas d'hypotension nette. Chez l'animal n° 24 seulement (dose de 0,01 μ g/kg/min.) nous avons noté une légère baisse de tension artérielle qui s'est prolongée après l'arrêt de la perfusion.

c) D'une façon générale, l'hypertension est proportionnelle à la dose injectée.

d) La dose de 20 μ g/kg/min. a entraîné la mort de l'animal (un seul animal expérimenté).

2 Action de l'Adrénaline en perfusion intraveineuse sur la fréquence cardiaque et sur l'électrocardiogramme.

ACTION SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE

Le cœur du cobaye normal bat rapidement. CORNIL, GIRAUD-COSTA et POURSIEN (18), situent la fréquence cardiaque à 200 battements par minute. Elle est de 215 pour BARTMANN et REINERT (6), de 267 pour BENEDICT (10), LUKOSCHEK et THIESEN (47), de 290 pour KOENIGSFELD et OPPENHEIMER (38) ainsi que pour SCHOTT (62), de 327 pour PRATT (56).

Chez le cobaye anesthésié au mébubarbital, nous avons

trouvé une fréquence cardiaque de 270 battements par minute avec des chiffres extrêmes compris entre 218 et 306.

Enregistrant simultanément la pression sanguine, la fréquence cardiaque et les mouvements respiratoires, il nous a été facile d'étudier les variations du rythme cardiaque sous l'influence de l'adrénaline en perfusion. Rappelons tout de suite que les animaux étaient maintenus à une température constante, à quelques dixièmes de degré près. Nous avons déjà vu que chez trois cobayes témoins la pression sanguine ne variait ni spontanément (cobaye n° 8), ni sous l'influence d'une perfusion de sérum physiologique hépariné (cobayes n° 7 et 25). Il en est de même pour la fréquence cardiaque qui, chez le premier cobaye n° 8, s'est maintenue à 265 battements minute (variation de 5 battements en $\nearrow$ ou en $\searrow$) et chez les deux autres à 280 et 265 par minute (respectivement cobayes nos 7 et 25).

Nous avons par ailleurs adopté le même type de classification que lors de l'étude de l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine.

A) 1, 2, 5, 10 et 20 μ g kg min. d'ADRENALINE.

a) *Perfusion de 1 μ g kg min.* : 2 animaux (nos 19 et 34).

Le cobaye n° 19 n'a pas réagi. Le deuxième animal a présenté une tachycardie nette et constante pendant toute la durée de la perfusion (augmentation de 48 battements à la minute, la fréquence cardiaque passant de 210 à 288 battements : l'arrêt de celle-ci a entraîné une bradycardie.

b) *Perfusion de 2 μ g kg min.* : 2 animaux (nos 18 et 33).

Dans un cas le rythme cardiaque n'a pas varié (n° 18) dans l'autre la tachycardie contemporaine du début de l'injection (270 battements par minute) n'a cessé de s'accroître (330 à l'arrêt de l'injection). A l'arrêt de la perfusion, on a noté un retour progressif vers la fréquence cardiaque de départ.

c) *Perfusion de 5 μ g kg min.* : 5 animaux (nos 16, 29, 30, 31 et 32).

Dans trois cas, l'injection continue a provoqué une tachycardie. Cette tachycardie contemporaine du début de l'injection est brutale et rapide (elle est manifeste dès la première minute) : c'est ainsi que pour le cobaye

n° 16 la fréquence est passée de 270 à 300 battements/minute, pour le cobaye n° 29 de 218 à 285. Nos résultats cependant n'ont pas été totalement concordants en cours de perfusion : dans un cas (n° 16) l'accélération cardiaque initiale s'est maintenue constante durant les 30 minutes, chez deux cobayes (n°s 29 et 32), par contre nous avons assisté à une diminution progressive de cette tachycardie respectivement pendant 9 et 4 minutes. Puis, elle s'est alors maintenue stable à 260 battements/minute dans un cas, à 286 dans l'autre, fréquence toujours supérieure à la valeur de départ.

Chez le quatrième animal (n°30), nous avons noté une accélération cardiaque progressive dont le maximum, 320 battements à la minute, a été atteint en 14 minutes, puis à une diminution du même type que dans les deux cas précédents. Chez tous les quatre, une bradycardie a fait suite à l'arrêt de l'injection, la fréquence cardiaque a atteint son niveau le plus bas deux minutes plus tard pour remonter ensuite à sa valeur initiale.

Le cobaye n° 31, cinquième animal de la série, a présenté pendant 14 minutes en cours d'injection des troubles électrocardiographiques importants, qui empêchent de décrire l'évolution de la fréquence cardiaque avec précision.

d) *Perfusion de 10 μ g/kg/min.* : 7 animaux (n°s 1, 2, 6, 10, 11, 14 et 28).

Deux cobayes furent anesthésiés à l'uréthane, tous les autres au mébubarbital. Cinq animaux ont présenté des troubles électrocardiographiques marqués qui, dans deux cas (n°s 2 et 6) se sont poursuivis jusqu'à la fin de l'expérience. Dans les deux autres cas (n°s 11 et 10), nous avons observé une tachycardie plus importante que pour la dose de 5 μ g, respectivement à 315 et 345 battements/minute (fréquence cardiaque de départ respectivement à 290 et 300 battements/minute). Ce rythme cardiaque élevé s'est maintenu constant pendant toute la durée de l'injection. L'arrêt de cette dernière a été suivi d'une bradycardie d'apparition brutale, importante dès la première minute (respectivement à 255 et 285 battements/minute) puis progressive suivie vers la dixième minute d'un retour à la normale (n° 11), d'une ébauche de retour dans l'autre (n° 10 l'animal n'ayant pu être suivi assez longtemps.

c) *Perfusion de 20 $\mu\text{g/kg/min.}$: 1 animal (n° 12).*

Cette dose a paru très forte et le cobaye a présenté des troubles électrocardiographiques importants qui empêchent de décrire l'évolution de la fréquence cardiaque avec précision.

B) *0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 $\mu\text{g/kg/min.}$ d'ADRENALINE.*

a) *Perfusion de 0,2 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (nos 20 et 35)*

La fréquence cardiaque du cobaye n° 35 n'a pas été modifiée. L'animal n° 20 a présenté au bout de 15 minutes une légère tachycardie (fréquence cardiaque passant de 300 à 315 battements minute) qui s'est maintenue constante pendant 20 minutes, puis il a retrouvé sa fréquence de départ : 300 minute.

b) *Perfusion de 0,02 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (nos 21 et 36)*

Un animal n'a pas présenté de modifications notables (n° 36), tandis que l'autre au bout de 5 minutes a montré une légère tachycardie (fréquence cardiaque passant de 245 à 253) avec retour à la normale à l'arrêt de l'injection. Par la suite, le rythme cardiaque n'a pas été modifié.

c) *Perfusion de 0,01 $\mu\text{g/kg/min.}$: 3 animaux (nos 23, 24 et 26).*

Perfusion de 0,002 $\mu\text{g/kg/min.}$: 2 animaux (nos 22 et 27).

Quatre animaux ont accusé une bradycardie légère qui, en moyenne, s'est installée 2 minutes après le départ de l'injection (nos 22, 23, 24 et 26). Dans un cas, cette bradycardie s'est maintenue constante pendant les 30 minutes (n° 24) chez les trois autres animaux la bradycardie a continué à augmenter très légèrement au cours de la perfusion. L'arrêt de l'injection est suivi au bout de 2 minutes d'une très légère accélération de la fréquence cardiaque qui, en 5 à 10 minutes, augmente de 5 à 10 battements.

Le cinquième animal (n° 27) a manifesté une tachycardie croissante et progressive en cours et après la perfusion : fréquence cardiaque — au départ : 240. — à l'arrêt de la perfusion : 270. — 5 minutes après cet arrêt : 277.

Action des perfusions intraveineuses d'adrénaline sur la fréquence cardiaque

N° du Cobaye	ADRENALINE en µg kg min.	AVANT LA PERFUSION	TEMPS DE PERFUSION					ARRÊT de la PERFUSION	TEMPS APRÈS LA PERFUSION						
			1 min.	2	5	10	20		1 min.	2	5	10	20	30	
22 27	0,002	280 240	285 240	283 242	278 248	272 258	274 270	265 270	268 276	265 276	269 277				
23 24 26		0,01	290 264 300	290 265 305	291 265 300	276 252 275	275 256 276	260 253 276	264 255 279	260 270 276	270 270 274	273 288 274	300 285		
21 36	0,02		245 234	250 236	250 238	251 240	253 240	248 240	238 255	238 262	236 264	238 248	238 250		
20 35			0,2	300 285	300 285	304 280	310 284	312 297	315 291	309 298	300 296	300 295	292 293	300 295	298
19 34	1	286 240		284 280	287 288	295 288	295 284	295 286	294 283	270 235	270	280	280		
18 33	2	306 246	306 260	305 278	308 269	297 314	300 325	305 330	305 284	305 280	306 268		262	264	
16 29 30 31 32	5	270 218 282 260 280	300 285 292 ×	305 282 294 ×	305 280 300 ×	310 258 313 ×	310 261 315 330	305 270 300 310	280 222 252 288	265 204 250 240	272 210 260 245	271 216 270 238	228 275 250	225 275 245	
1 ^o 2 ^o 6 10 11 14 28		10	290 294 285 300 290 288 250	×	×	×	×	×	×	×	×	×	306		
			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
			300 290 288 250	330 315 ×	345 315 ×	345 315 ×	345 315 291	345 315 300	345 315 300	345 ⁽¹⁾ 315 ⁽²⁾ 300 ⁽²⁾	285 276 264	285 255 244	285 238 244	280 280	280
	×		×	×	×	288	320	330	270	265	240	258	276	275	
	20		285	×	×	360	345	×	330	275	230	250			

(*) Anesthésié à l'uréthhane.

× Apparition de troubles du rythme à type divers.

(1) Perfusion de 60 min.

(2) Perfusion de 40 min.

TABLEAU 3.

INFLUENCE SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME

A) L'ELECTROCARDIOGRAMME DU COBAYE

L'électrocardiogramme du cobaye est assez peu différent de celui de l'homme.

PRATT (56) note la possibilité d'oscillations de la ligne isoélectrique, en rapport avec la respiration.

L'étude des différentes dérivations périphériques montre :

— Une onde P avec un P_1 positif et monophasique pour PRATT (56), BARTMANN et REINERT (6), CORNIL, GIRAUD-COSTA et POURSIKES (18).

— L'espace PQ varie suivant les auteurs de 0,036 sec. à 0,066.

— L'onde QRS est toujours positive pour PRATT (56). R_1 et R_2 sont toujours positifs. R_3 peut être positif ou négatif pour CORNIL, GIRAUD-COSTA et POURSIKES (18).

La durée de QRS varie entre 0,013 et 0,041 sec.

Les ondes Q et S sont absentes pour PRATT (56). BARTMANN (6), note l'existence fréquente d'une onde Q_1 . Pour CORNIL, GIRAUD-COSTA et POURSIKES (18) Q et S sont peu marquées, manquent parfois ou, quand elles existent, sont faiblement négatives.

— Le segment ST est le plus souvent isoélectrique.

L'intervalle QT varie entre 0,094 et 0,140 sec.

— Onde T : pour PRATT (56) T_1 est généralement négatif. C'est aussi l'avis de BARTMANN (6). T_2 et T_3 sont toujours positifs (PRATT, 56), généralement positifs pour BARTMANN (6).

Les descriptions ne sont donc pas totalement concordantes. LUKOSCHEK et THIESEN (47) en donnent l'explication suivante : la position du cobaye en décubitus dorsal n'est pas physiologique. Dans leurs expériences, ces auteurs ont montré qu'après 3 minutes de décubitus dorsal T_1 se négative alors que P_1 reste positif, après 20 minutes, T_2 à son tour, devient négatif, tandis que R_3 se positive.

L'axe électrique du cœur est le plus souvent compris entre 20 et 60 degrés (PRATT, 56). Chez l'animal anesthésié à l'éther, LUKOSCHEK et THIESEN (47) observent une déviation de l'axe électrique vers la droite avec, dans le cas de l'éther, une onde T accolée à QRS.

Avant de commencer la perfusion continue d'adrénaline,

nous avons pris systématiquement un électrocardiogramme à chacun de nos cobayes. Les dérivations périphériques D_1 , D_2 et D_3 ont montré un axe électrique du cœur en position intermédiaire. Les ondes P ont été constamment positives, QRS toujours positif en D_1 et D_2 , faiblement positif, nul ou négatif en D_3 , le segment ST normal, enfin T_1 et T_2 constamment positifs alors que T_3 était le plus souvent négatif.

B) L'ELECTROCARDIOGRAMME DU COBAYE
AU COURS DES PERFUSIONS INTRA VEINEUSES D'ADRENALINE.

Au cours de nos expériences, cinq animaux seulement, anesthésiés au mébubarbital ont présenté des troubles électrocardiographiques notables. Trois reçurent une perfusion de 10 $\mu\text{g/kg/min.}$, un animal 5 $\mu\text{g.}$, un autre 20.

a) *Perfusion de 5 et 10 $\mu\text{g/kg/min.}$: Animaux n^{os} 6, 14, 28, 31.*

Les cobayes 31 et 28 ont reçu respectivement 5 et 10 $\mu\text{g/kg/min.}$ au cours d'une perfusion de 30 minutes. Chez ces deux animaux, dès le début de l'injection et en même temps que la tension artérielle s'élève, il apparaît une bradycardie sinusale. Cette bradycardie est importante et par moments, il apparaît un échappement cardiaque, échappement ventriculaire avec arrêt des oreillettes. On note secondairement une dissociation auriculo-ventriculaire. Chez le premier animal, ce bloc est incomplet. Il est entrecoupé par moments d'un bloc auriculo-ventriculaire complet avec rythme nodal. Concomitamment, une sous-dénivellation du segment ST signe une ischémie myocardique. Nous observons ensuite un grand polymorphisme dans le tracé électrocardiographique : chez le cobaye n^o 31, complexes normaux entrecoupés de complexes hisiens et ventriculaires, chez le cobaye n^o 28, tachycardie ventriculaire d'abord polymorphe, puis ensuite monomorphe. 14 minutes après le début de l'injection chez le cobaye n^o 31, l'électrocardiogramme est sensiblement normal, seul persiste un intervalle PQ légèrement allongé. Chez le cobaye n^o 28, 9 minutes après le début de l'injection, l'électrocardiogramme est normal. Seul, chez ce dernier, l'arrêt de la perfusion s'accompagne de quelques troubles de la conduction par cheminement anormal de l'onde d'excitation. Deux autres animaux ont présenté des troubles électrocardiographiques sous l'influence d'une perfu-

sion de 10 μ g. : ce sont les cobayes nos 6 et 11. Chez le premier, il est d'abord apparu une dissociation auriculo-ventriculaire. Celle-ci n'a pas persisté et une tachycardie sinusale lui a fait place. L'électrocardiogramme nous a montré des variations importantes de l'axe électrique du cœur : d'abord déviation vers la droite puis fluctuations de part et d'autre de la ligne isoélectrique. Le deuxième animal (no 11) a présenté un bigéminisme. Secondairement s'est installé un rythme nodal : infra-nodal, nodal, puis supra-nodal. L'ischémie myocardique a été nette avec sous dénivellement du segment ST. Une nouvelle prise d'E.C.G. 9 minutes après le début de l'injection était normale.

b) *Perfusion de 20 μ g kg min.* : Animal no 12.

A raison de 20 μ g. nous avons observé une dissociation auriculo-ventriculaire avec de temps en temps racrochage de l'onde P. Le segment ST était, lui aussi, sous dénivelé. Par ailleurs, nous avons noté des fluctuations de l'axe électrique du cœur. Il est ensuite apparu un rythme nodal, surtout infra-nodal, entrecoupé par moments d'un rythme idio-ventriculaire. Là encore, l'électrocardiogramme s'est régularisé avant la fin de la perfusion.

CONCLUSIONS

L'examen global de nos résultats montre que chez le cobaye anesthésié, non atropinisé et non bivagotomisé, la perfusion continue d'adrénaline entraîne une tachycardie manifeste. Des modifications électrocardiographiques apparaissent, à la dose de 5 μ g kg min. chez un animal, à la dose de 10 μ g kg min. chez trois animaux, et enfin chez le cobaye ayant reçu 20 μ g. (animaux anesthésiés au mébubarbital).

En cours de perfusion, la tachycardie peut augmenter progressivement, rester constante ou diminuer légèrement sans jamais atteindre son niveau de départ. L'arrêt de l'injection est suivi d'une bradycardie importante, puis d'un retour progressif au rythme de départ.

D'une façon générale, l'augmentation de la fréquence cardiaque est proportionnelle à la dose injectée.

Aux très faibles doses 0.01 et 0.002 μ g., nous observons au cours de l'injection une légère bradycardie avec retour à la normale à la fin de l'apport adrénaliné.

Quatre animaux (nos 1, 2, 28 et 31), en moyenne 45

secondes après le début de l'injection, ont présenté une bradycardie marquée, d'une durée respective de 20, 18, 10 minutes et 40 secondes. Cette bradycardie est en rapport étroit avec l'apparition des troubles électrocardiographiques.

Chez tous les autres animaux expérimentés ayant reçu 0,02, 0,2, 1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min.}$, nous n'avons jamais noté ce type de ralentissement cardiaque.

Quant aux modifications électrocardiographiques, nous pouvons les ramener à trois catégories :

troubles de la conduction : à type de bloc auriculo-ventriculaire,

troubles de l'excitation : en particulier, tachycardie nodale hisienne, tachycardie ventriculaire monomorphe ou polymorphe.

signes de souffrance myocardique sous forme d'une sous dénivellation du segment ST.

Rappelons enfin que lorsque des modifications électrocardiographiques apparaissent au départ de l'injection, elles ont disparu au plus tard 15 minutes après. Seul, un animal a présenté quelques troubles à l'arrêt de la perfusion (cobaye n° 6).

3. Action de l'Adrénaline en perfusion intraveineuse sur la respiration.

Nous avons recherché chez le cobaye quelle était l'action respiratoire de l'adrénaline. Un animal préparé mais non perfusé a présenté un rythme respiratoire qui s'est maintenu constant à 35 mouvements à la minute (cobaye n° 8). La perfusion de sérum physiologique hépariné chez deux animaux durant 30 minutes n'a pas entraîné de modifications respiratoires notables (cobayes n°s 7 et 25).

A) 1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min.}$ d'ADRENALINE.

a) *Perfusion de 1 $\mu\text{g/kg/min.}$:* 2 animaux (n°s 19 et 31).

Le cobaye n° 31 présentait avant l'injection une respiration lente, profonde, entrecoupée de périodes d'apnée complète. Ces troubles ont cessé en cours de perfusion pour reprendre à la fin de l'injection sous forme d'une tachypnée superficielle entrecoupée de périodes d'apnée complète (30 secondes). Le deuxième animal (n° 19) n'a pas présenté de modifications respiratoires au cours de l'expérience (fréquence respiratoire à 70 mouvements/mi-nute).

b) *Perfusion de 2 μ g/kg/min.* : 2 animaux (nos 18 et 33).

Chez ces deux animaux nous n'avons pas observé de modifications importantes de la fréquence respiratoire. Dans un cas (n° 18), elle s'est maintenue vers 66 mouvements/minute, dans l'autre (n° 33) vers 63.

c) *Perfusion de 5 μ g/kg/min.* : 5 animaux (nos 16, 29, 30, 31 et 32).

Deux cobayes (nos 29 et 32) n'ont pas réagi. Deux autres (nos 16 et 30) présentaient initialement une respiration très lente (respectivement à 12 et 18 mouvements/minute) entrecoupée de périodes d'apnée complète. Dix minutes après le début de la perfusion dans un cas, deux minutes après dans l'autre, la respiration s'est régularisée. La fréquence a augmenté légèrement mais progressivement pour atteindre en fin d'injection 30 mouvements dans un cas, 36 dans l'autre. Ce rythme a persisté après l'arrêt de la perfusion chez le n° 16, il a légèrement diminué chez le cobaye n° 30. Le cinquième animal (n° 31) a accusé une tachypnée marquée dès le commencement de l'expérience (rythme à 90 mouvements/minute), puis encore 14 minutes après le début de l'injection, parallèlement, on notait des troubles électrocardiographiques. La respiration est ensuite redevenue normale et s'est maintenue constante jusqu'à la fin de l'expérience (45 mouvements/minute).

d) *Perfusion de 10 μ g/kg/min.* : 7 animaux (nos 1, 2, 6, 10, 11, 14 et 28).

Chez les deux premiers cobayes (nos 1 et 2), anesthésiés à l'uréthane, la respiration s'est maintenue constante, tachypnée superficielle respectivement vers 95 mouvements/minute dans un cas (n° 1), vers 75 mouvements/minute dans l'autre (n° 2).

Deux autres animaux (nos 6 et 14) ont eux aussi, accusé une tachypnée. La respiration est redevenue normale dix minutes après le début de l'injection (rythme respiratoire à 46 et 40 mouvements/minute).

Le cobaye n° 10 a présenté une accélération initiale du rythme respiratoire qui est passé de 58 à 80 mouvements/minute pour se stabiliser 11 minutes après le commencement de l'injection à 75 mouvements/minute.

Dans deux cas les troubles respiratoires ont été plus importants. Ceux-ci ont persisté tout au cours de l'expérience chez l'animal n° 11 : au départ, petite respiration super-

ficielle, rapide puis des phases successives de tachypnée, bradypnée avec amplitude normale des mouvements respiratoires. Le cobaye n° 28 a réagi d'une façon identique : il a présenté des accidents pulmonaires extériorisés par la présence de sang dans la canule trachéale.

e) *Perfusion de 20 μ g/kg/min. : 1 animal (n° 12).*

Le début de l'injection a été caractérisé par une courte et très légère tachypnée de 30 secondes à 65 mouvements/minute puis s'est alors installé un rythme constant vers 57 mouvements/minute qui a persisté pendant et après l'injection.

B) 0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 μ g/kg/min. d'ADRENALINE.

a) *Perfusion de 0,2 μ g/kg/min. : 2 animaux (nos 20 et 35).*

La perfusion s'est accompagnée d'une légère augmentation de la fréquence respiratoire dans un cas (n° 20) : de 36 à 50 mouvements minute, d'un accroissement tardif dans le second cas (n° 35) où, 15 minutes après le début de la perfusion, la respiration est passée de 32 à 45 mouvements minute. L'arrêt de l'injection n'a pas modifié la fréquence respiratoire.

b) *Perfusion de 0,02 μ g/kg/min. : 2 animaux (nos 21 et 36)*

Chez ces deux animaux, l'apport adrénalinique n'a pas modifié la respiration : rythmes respiratoires respectivement à 52 et 65 mouvements/minute.

c) *Perfusion de 0,01 μ g/kg/min. : 3 animaux (nos 23, 24 et 26).*

Dans un cas (n° 23), nous avons noté une légère augmentation de la fréquence respiratoire pendant et après la perfusion : elle est passée de 30 à 54 mouvements/minute en fin d'expérience.

Nous avons observé l'effet inverse chez l'animal n° 26 où le rythme est passé de 75 à 58 mouvements/minute. Le troisième animal (n° 24) a très peu réagi.

d) *Perfusion de 0,002 μ g/kg/min. : 2 animaux (nos 22 et 27).*

Les deux cobayes n'ont pas présenté de modifications respiratoires notables. La fréquence s'est maintenue vers 40 mouvements/minute pour le premier ; chez le second, on a noté une tachypnée constante à 135.

**Action des perfusions intraveineuses d'adrénaline
sur la fréquence respiratoire**

N. du Cobaye	ADRÉNALINE en µp/kg min.	AVANT LA PERFUSION	TEMPS DE PERFUSION					ARRÊT de la PERFUSION	TEMPS APRÈS LA PERFUSION					
			1 min.	2	5	10	20		1 min.	2	5	10	20	30
22 27	0,002	42 138	40 135	43 135	42 126	42 126	38 129	41 124	40 123	40 122	43 123			
23 24 26	0,01	30 67 75	30 70 75	31 70 75	34 70 72	36 69 65	46 56 60	48 63 57	52 64 57	54 67 54	52 68 58	64 58		
21 36	0,02	51 62	54 63	56 63	62 67	60 72	60 63	56 60	52 62	51 62	45 57	42 56		
20 35	0,2	36 31	39 32	39 32	41 32	46 32	50 42	50 45	50 46	48 45	52 48	54 45	44	47
19 34	1	69 30	68 28	68 28	66 27	66 29	70 34	73 27	72 27	70	71	72		
18 33	2	66 62	66 63	66 62	71 64	64 67	66 61	67 60	67 64	66 63	71 65	67	63	62
16 29 30 31 32	5	12 35 18 54 39	14 36 22 90 40	13 41 24 90 40	17 37 30 76 37	20 39 30 63 40	25 42 34 45 42	30 45 36 45 42	30 43 36 43 36	30 46 24 38 39	30 44 24 44 36	32 45 24 48 33	44 24 47 27	46 26 60 26
1 ^o 2 ^o 6 10 11 14 28	10	95 85 30 68 70 72 30	92 87 30 57 60 80 51	92 85 33 59 66 77 36	87 75 40 80 80 68 42	89 77 46 72 80 40 45	97 75 44 78 86 40 54	94 75 ⁽¹⁾ 43 70 ⁽¹⁾ 92 ⁽²⁾ 40 ⁽²⁾ 52	91 59 40 76 87 38 60	93 67 41 71 68 37 48	97 72 43 69 77 40 56	102	65	52 44 30
12	20	32	65	57	56	56	53	55	62	54	45			

(^o) Anesthésié à l'uréthane.

(1) Perfusion de 60 min.

(2) Perfusion de 40 min.

TABLEAU 4.

D) CONCLUSIONS.

Ces résultats sont difficilement interprétables. Il semble bien que l'adrénaline en perfusion continue ait une très faible action sur la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires, après une légère tachypnée la respiration ne tardant pas à se régulariser.

A l'exception du cobaye n° 28 (10 μ g/kg/min.), nos doses d'adrénaline les plus fortes (10 et 20 μ g.) n'ont jamais entraîné d'écoulements sanguinolents par les narines, ce qui eût extériorisé un oedème aigu pulmonaire adrénalinique, mais n'ayant pas pratiqué l'autopsie des animaux susceptibles d'en présenter un, nous ignorons si celui-ci existait ou non.

III. — Discussion.

Notre travail a eu pour but d'étudier le comportement du cobaye, essentiellement du point de vue tensionnel, vis-à-vis de l'adrénaline en perfusion intraveineuse. Malgré un apport adrénaliné constant nous avons noté une diminution progressive de l'hypertension initiale. Notre expérimentation s'est limitée à l'analyse du comportement de l'animal, en particulier à l'observation de cette lyse tensionnelle sans essayer d'interpréter ensuite le mécanisme de ce phénomène.

L'action de l'adrénaline en injection continue chez le chien est bien connue. A l'exemple de ce qui se passe chez le chien, nous avons toujours observé chez le cobaye, au cours des perfusions, une baisse tensionnelle progressive. Or, l'apport adrénalinique a été vérifié rigoureusement constant : le piston de la seringue à injection étant poussé lentement et régulièrement par le moteur électrique de l'appareil *Braun*, le vernier permettant d'autre part de mesurer en cours d'expérience la quantité d'adrénaline injectée par minute et d'en contrôler la régularité. L'arrêt de l'injection est aussi suivi chez le cobaye d'une hypotension aussi nette que l'avait été l'hypertension. Là encore, la baisse de la pression sanguine est temporaire et l'on assiste à un retour progressif vers la valeur normale. A l'exemple de ce qui se passe chez le chien, nous avons aussi noté chez le cobaye la persistance de la réactivité vasculaire malgré un apport adrénaliné constant : deux

injections tests, à raison de 5 μ g. d'adrénaline, l'une avant la perfusion, l'autre en fin d'expérience ont montré que l'animal n'a pas épuisé son potentiel réactionnel. Enfin, dernier point identique, les faibles doses d'adrénaline ne sont pas hypotensives : au cours de notre expérimentation, elles se sont montrées ou inefficaces ou hypertensives.

Le lapin quant à lui, réagit d'une façon différente du cobaye, vis-à-vis de la perfusion continue d'adrénaline. Tous les auteurs mentionnent que chez cet animal, l'injection ne s'accompagne jamais de lyse tensionnelle ; l'hypertension se maintient constante pendant tout l'apport adrénalinique. A l'inverse de ce qui se passe chez le cobaye, l'arrêt de la perfusion ramène la pression sanguine à sa valeur normale, sans hypotension transitoire.

Le chat aurait, lui aussi, vis-à-vis de l'adrénaline, un comportement assez peu différent de celui du chien. Il est alors possible de penser que les effets observés tiennent certainement plus à une réactivité particulière de la paroi vasculaire qu'à son système de régulation.

En effet, le cobaye se rapproche du lapin par son organisation générale, par son mode de vie : c'est un animal sédentaire, herbivore, et par son absence de tonus vagal. Des recherches faites au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy sur des cobayes non anesthésiés ont montré que la fréquence cardiaque de ces animaux varie peu dans des conditions se rapprochant des conditions de vie habituelle du cobaye. A une agression le cobaye répond par un ralentissement cardiaque, non par une accélération. Enfin et surtout, l'injection d'atropine, même à forte dose, ne modifie pratiquement pas la fréquence du cœur.

Il semble donc bien que cette lyse tensionnelle ne soit pas due à des corrections réflexes.

Nous l'avons déjà dit, le but de notre travail n'était pas d'étudier les mécanismes de cette lyse tensionnelle et nous n'avons fait aucune expérience dans ce sens. Les faits que nous avons observés nous permettent néanmoins d'apporter quelques arguments dans la discussion ouverte sur ce sujet.

Nous ne pouvons retenir l'idée d'une lyse tensionnelle par défaillance cardiaque. En effet, la prise d'électrocardiogrammes à intervalles réguliers nous a montré chez de nombreux animaux l'absence de souffrance cardiaque. D'autre part, chez les animaux ayant présenté des troubles

électrocardiographiques ces troubles disparaissent rapidement alors que la lyse continue à se manifester (la pression sanguine étant cependant supérieure à sa valeur normale).

Nous ne retiendrons pas non plus l'influence de l'anesthésique. HEYMANS et NEIL (33) ont signalé que le mébubarbital déprime peu les réflexes sino-carotidiens. Utilisant l'uréthane, puis le mébubarbital, nous avons obtenu toujours le même type de courbe. A noter cependant que seuls, deux animaux furent endormis à l'uréthane ; le gros avantage du mébubarbital étant qu'il déprime peu la pression artérielle. La fatigue de la musculature vasculaire ne peut à elle seule, expliquer la baisse tensionnelle. A la fin de la préparation de l'animal, avant la perfusion, nous avons réalisé une injection rapide de 5 μ g. d'adrénaline, nous avons répété cette injection à la fin de l'expérience. L'étude comparative de ces deux injections tests montre que le cobaye garde intact son potentiel réactionnel.

HERMANN (30), a aussi démontré que chez le chien la baisse tensionnelle progressive n'était pas due à une diminution de l'adrénalino-sécrétion. Nous ne pouvons apporter de preuves formelles chez le cobaye, n'ayant pas réalisé de surrénalectomie chez nos animaux perfusés. Nous ne pouvons non plus juger le rôle éventuel de l'histamine ou d'autres produits pharmacodynamiques.

POUR HERMANN, CHATONNET et VIAL (29), la lyse tensionnelle et l'hypotension secondaire sont d'origine périphérique. Ils envisagent la mise en jeu d'un double contingent de récepteurs vasculaires : vaso-dilatateurs et vaso-constricteurs qui répondraient simultanément à un même apport adrénaliné, les uns par une vasodilatation, les autres par une vasoconstriction. En cours de perfusion, la sensibilité des récepteurs vasodilatateurs se maintiendrait constante. L'hypertension contemporaine du début de l'injection subirait donc une lyse progressive due à la vasodilatation de plus en plus marquée. Cette dernière atteindrait son maximum dès l'arrêt de l'injection, entraînant une hypotension nette et toujours constante. Ce type de réaction serait celui du chien, (CHATONNET, MAZARS et DISSARD, 14).

Pour le lapin dont l'hypertension se maintient constante, le contingent de récepteurs vasodilatateurs serait plus faible, tandis que pour le chat, dont toutes choses égales la

lyse est plus marquée que chez le chien, le contingent de récepteurs vasodilatateurs serait prépondérant : CHATONNET et VIAL (15), MAZARS (50).

Le comportement du cobaye, au point de vue tensionnel vis-à-vis d'une perfusion intraveineuse d'adrénaline, étant assez proche de celui du chien, il serait intéressant de rechercher par l'emploi de substances pharmacodynamiques la vérification de cette hypothèse chez cet animal, comme il a été fait pour le chien par HERMANN et ses collaborateurs.

CONCLUSION

1^o- L'étude des perfusions continues d'adrénaline chez le chien, le chat et le lapin a déjà fait l'objet de nombreuses publications. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux relatifs à cette étude chez le cobaye. Il nous a donc paru intéressant et d'étudier le comportement de cet animal vis-à-vis d'une perfusion intraveineuse d'adrénaline et de comparer nos résultats à ceux obtenus chez le chien, le chat et le lapin.

2^o- Nous avons d'abord rappelé l'histoire des injections intraveineuses continues d'adrénaline.

3^o- Dans une deuxième partie, nous avons exposé l'étude expérimentale du comportement du cobaye anesthésié au mébubarbital vis-à-vis d'une perfusion intraveineuse adrénalinée, tant du point de vue tensionnel que des points de vue cardiaque et respiratoire.

a) Cette perfusion a entraîné (dose moyenne de 2 à 5 μ g/kg min. :

— une hypertension importante, brutale, celle-ci ne se maintient pas constante ; on assiste, en cours d'injection, à une lyse progressive des effets tensionnels, sans retour à la valeur de départ. L'arrêt de la perfusion est suivi d'une hypotension aussi importante et aussi brutale que l'hypertension initiale, puis d'un retour progressif vers la normale.

— Une tachycardie manifeste :

En cours d'injection, cette fréquence cardiaque peut, soit augmenter progressivement, soit rester constante, soit diminuer légèrement sans jamais atteindre son niveau de départ.

L'arrêt de la perfusion ramène la fréquence cardiaque à sa valeur de départ.

— Une très faible action sur la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires.

b) D'une façon générale, l'hypertension et la tachycardie sont proportionnelles à la dose injectée. Il faut cependant noter la grande variabilité de sensibilité d'un animal à l'autre.

c) Des troubles électrocardiographiques sont apparus chez un animal, à raison de $5 \mu\text{g/kg/min.}$, chez trois animaux à raison de $10 \mu\text{g.}$, et chez l'animal ayant reçu $20 \mu\text{g/kg/min.}$

d) La dose de $20 \mu\text{g/kg/min.}$ a entraîné la mort de l'animal et nous n'avons pas jugé intéressant de faire des doses plus fortes.

e) Les fortes doses d'adrénaline n'ont pas, à l'exception d'un animal, entraîné d'écoulement sanguinolent par les narines. Nous ne pouvons pas cependant dire s'il existait un oedème aigu du poumon, n'ayant pas pratiqué l'autopsie de ces animaux.

f) Les faibles doses d'adrénaline ne sont pas hypotensives.

4°- Il semble que la baisse tensionnelle qui apparaît en cours de perfusion adrénalinique ne soit pas due à des corrections réflexes. Selon HERMANN (29) chez le chien, cette lyse tensionnelle est d'origine périphérique par mise en jeu d'un double contingent de récepteurs vasculaires : vasoconstricteurs et vasodilatateurs. La vérification de cette hypothèse chez le cobaye serait intéressante.

Vu : *le Doyen,*

P. SIMONIN.

Vu : *le Président de Thèse,*

C. FRANCK.

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Nancy,

G. MAYER.

RÉFÉRENCES

1. — BADANO (F.). — Azione del succo di capsule surrenali sul sistema cardio-vascolare e sulla respirazione. *Clin. med. ital.*, 1898, **37**, 375-386.
2. — BAINBRIDGE (F.A.) et TREVAN (J.W.). — Memorandum upon Surgical Shock and some allied conditions. *Brit. med. J.*, 1917, **1**, 381-383.
3. — BARIETY (M.) et KOHLER (D.). — Action protectrice de plusieurs éthers-oxydes phénoliques d'amino-alcools sur l'œdème pulmonaire aigu provoqué chez le lapin. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1947, **141**, 223-224.
4. — BARIETY (M.) et KOHLER (D.). — Actions préventive et curative de l'atropine dans l'œdème pulmonaire aigu provoqué chez le lapin par l'injection d'adrénaline. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1947, **141**, 1087-1089.
5. — BARIETY (M.) et KOHLER (D.). — Influence de l'acide ascorbique sur l'œdème pulmonaire adrénalinique du lapin. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1948, **142**, 613-615.
6. — BARTMANN (K.) et REINERT (H.). — Das Extremitäten- und Brustwandelektrokardiogramm des nicht narkotisierten Meerschweinchens. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, **216**, 258-267.
7. — BATTELI (M.F.). — Toxicité de l'adrénaline en intraveineuse. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1902, **54**, 1247-1249.
8. — BAUDOIN (A.), BENARD (H.), LEWIN (J.) et SALLET (J.). — Injections intraveineuses et intraartérielles lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1935, **119**, 73-76.
9. — BEAUVALLET (M.). — Action sur la pression artérielle du chien de l'adrénaline, de la nor-adrénaline et du corbasil. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1949, **143**, 11-13.
10. — BENEDICT (F.G.). — A respiration apparatus for small animals. *J. biol. Chem.*, 1915, **20**, 301-313.
11. — BORUTTAU (H.). — Erfahrungen über den Nebennieren. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1899, **78**, 97-128.
12. — BROWN (E.D.). — Observations on the effect of epinephrine on the medullary centers. *J. Pharmacol.*, 1916, **8**, 195-203.
13. — CANNON (W.B.) et LYMAN (H.). — The depressor effect of adrenalin on arterial pressure. *Amer. J. Physiol.*, 1913, **31**, 376-398.

14. — CHATONNET (J.), MAZARS (P.) et DISSARD (P.). — Sur les causes de la lyse progressive de l'effet hypertenseur lors des injections continues d'adrénaline. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1955, **149**, 127-129.
15. — CHATONNET (J.) et VIAL (J.). — Importance des effets vasodilatateurs dans les variations de la réponse tensionnelle à l'adrénaline. *J. Physiol.*, (Paris), 1956, **48**, 971-987.
16. — CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — Influence of constant intravenous injection of epinephrine on blood sugar of rats. *Proc. Soc. exp. biol.*, 1930, **27**, 560-561.
17. — CORI (C. F.), CORI (G. T.) et BUCHWALD (K. W.). — The mechanism of epinephrine action. VI. Changes in blood sugar, lactic acid and blood pressure during continuous intravenous injection of epinephrine. *Amer. J. Physiol.*, 1930, **93**, 273-283.
18. — CORNIL (L.), GIRAUD-COSTA (E.) et POURSINES (Y.). — L'électrocardiogramme du cobaye normal. *C. R. Soc. biol.*, (Paris), 1933, **112**, 1336-1338.
19. — DRAGSTEDT (C. A.), WIGHTMAN (A. II.), HUFFMAN (J. W.). — The hemodynamic action of minimal effective doses of epinephrine in the unanesthetized dog. *Amer. J. Physiol.*, 1928, **84**, 307-313.
20. — DURANT (R. R.). — The comparative effects of adrenalin infusions on blood pressure and gastro-intestinal motility. *Amer. J. Physiol.*, 1925, **72**, 314-319.
21. — ELLIOT (T. R.). — The action of adrenalin. *J. Physiol.*, (Lond.), 1905, **32**, 401-467.
22. — ERLANGER (J.) et GASSER (E. S.). — Studies in secondary traumatic shock. III. Circulatory failure due to adrenalin. *Amer. J. Physiol.*, 1919, **49**, 345-376.
23. — FRANCK (C.), GRANDPIERRE (R.), ARNOULD (P.), et ROYER (P.). — L'action directe de l'adrénaline sur les centres respiratoires. *C. R. Soc. biol.*, (Paris), 1953, **147**, 847-849.
24. — FREEMAN (N. E.). — Decrease in blood volume after prolonged hyperactivity of the sympathetic nervous system. *Amer. J. Physiol.*, 1933, **103**, 185-201.
25. — FREEMAN (N. E.), FREEDMAN (H.), et MILLER (C. C.). — The production of shock by the prolonged continuous injection of adrenalin in unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1941, **131**, 545-553.
26. — GRUBER (C. M.). — The arterial blood pressure and the blood flow in skeletal muscles in unanesthetized cats as influenced by the intravenous injection of epinephrin. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, 650-661.
27. — HALLION et NEPPER. — Recherches expérimentales sur les effets circulatoires et sur les accidents d'œdème aigu produit dans le poumon par l'adrénaline. *J. Physiol. Path. gén.*, 1911, **13**, 887-899.
28. — HALPERN (B. N.), et CRUCHAUD (S.). — Prévention de l'œdème aigu du poumon expérimental par les antihistaminiques de synthèse. *C. R. Soc. biol.*, (Paris), 1947, **141**, 1038-1040.

29. — HERMANN (H.), CHATONNET (J.) et VIAL (J.). — Sur quelques faits concernant les phénomènes d'inversion de l'adrénaline. *J. Physiol.*, (Paris), 1954, **46**, 384-386.
30. — HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Sur les effets de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1939, **130**, 952-954.
31. — HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — A propos des injections intraveineuses continues d'adrénaline. Données expérimentales. *Lyon Med.*, 1941, **166**, 946-950.
32. — HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Sur l'action vasodilatatrice des doses infimes d'adrénaline. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1936, **122**, 1099-1101.
33. — HEYMANS (C.) et NEIL (E.). — Reflexogenic areas of the cardiovascular system. *1. vol.*, London, 1958, 267 p.
34. — HEYMANS (J. F.) et HEYMANS (C.). — Le mécanisme réflexe de l'apnée adrénalinique. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1925, **93**, 1032-1036.
35. — HEYMANS (J. F.) et HEYMANS (C.). — Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur la tête isolée du chien : II ; sur l'influence respiratoire et pneumogastrique de l'adrénaline, de l'atropine, de la pituitrine, de la nicotine et des digitaliques. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1926, **32**, 9-41.
36. — HOSKINS (R. G.), GUNNING (L. R. E.) et BERRY (E. L.). — The effects of adrenin on the distribution of the blood. I. volume changes and venous discharge in the limb. *Amer. J. Physiol.*, 1916, **41**, 513-528.
37. — KAHN (R. H.). — Beobachtungen über die Wirkung des Nebennierenextractes. *Arch. Anat. Physiol.*, (Lpz.), 1903, *Physiol.* 522-537.
38. — KOENIGSFELD (H.) et OPPENHEIMER (E.). — Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens. *Z. ges. exp. Med.*, 1922, **28**, 106-121.
39. — KRETSCHMER (W.). — Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1907, **57**, 423-437.
40. — LANGLEY (J. N.). — Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. *J. Physiol.*, (Lond.), 1901, **27**, 237-256.
41. — LANGLOIS (J. P.) et GARRELON (L.). — De la polypnée adrénalinique. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1912, **73**, 398-399.
42. — LANGLOIS (J. P.) et GARRELON (L.). — L'apnée adrénalinique. *J. physiol. Path. gén.*, 1912, **14**, 960-970.
43. — LESAGE (J.). — Recherches expérimentales sur l'adrénaline. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1904, **13**, 245-274.
44. — LESAGE (M. J.). — Toxicité de l'adrénaline en injection intraveineuse pour le chien. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1904, **56**, 632-634.
45. — LESAGE (M. J.). — Toxicité de l'adrénaline en injection intraveineuse pour le chat. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1904, **56**, 665-666.

46. — LIEB (C. C.) et HYMAN (H. T.). — Studies of Graves' syndrome and the involuntary nervous system. IV. The vascular response of the pithed cat to single intravenous injections of adrenalin. *Amer. J. Physiol.*, 1922-1923, **63**, 60-67.
47. — LUKOSCHEK (P.) et THIESEN (J.). — Das normale Meerschweinchen-E. K. G. *Z. Kreisforsch.*, 1954, **43**, 172-183.
48. — LUNDHOLM (L.). — The mechanism of the vasodilator effect of adrenaline. II. Influence of anesthetics on the depressor, pressor and lactic acid stimulating effects of adrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, 1957, **40**, 344-366.
49. — MALMEJAC (J.) et DONNET (V.). — Sur les variations de la glycémie au cours d'injections intraveineuses continues de petites doses d'adrénaline. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1935, **119**, 734-736.
50. — MAZARS (P.). — La lyse des effets tensionnels au cours des injections intraveineuses continues d'adrénaline. Lyon, 1955, 56 p., (Thèse méd. Lyon 1955).
51. — MELLANBY (J.) et HUGGETT (A. St G.). — The adrenalin and vagal types of apnoea. *J. Physiol.*, (Lond.), 1923-1924, **57**, 395-404.
52. — NEUJEAN (V.). — Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1904-1905, **13**, 45-90.
53. — NICE (L. B.) et NEILL (A. J.). — The action of adrenalin on respiration. *Amer. J. Physiol.*, 1925, **73**, 661-664.
54. — NICE (L. B.), ROCK (J. L.) et COURTRIGHT (R. O.). — The influence of adrenalin on respiration. *Amer. J. Physiol.*, 1914, **34**, 326-331.
55. — PLUMIER-CLERMONT et GAROT (L.). — L'action hypertensive de l'adrénaline suivant la voie d'introduction dans l'organisme. *Arch. int. physiol.*, 1926, **26**, 362-388.
56. — PRATT (C. L. G.). — The electrocardiogram of the guinea pig. *J. Physiol.*, (Lond.), 1938, **92**, 268-272.
57. — PROHASKA (J. V.), HARMS (H. P.) et DRAGSTEDT (L. R.). — Epinephrine hypertension; effect of continuous intravenous injection of epinephrine on blood pressure; experimental investigation. *Ann. Surg.*, 1937, **106**, 857-867.
58. — REUSE (J. J.). — A propos de l'action d'un antihistaminique de synthèse (diméthylaminopropyl-N-thiodiphénylamine ou 3277 R. P.) sur la mort par l'adrénaline chez le cobaye. *C.R. Soc. biol.*, (Paris), 1948, **142**, 638-640.
59. — ROBERTS (Ff.). — The effect of adrenalin upon respiration. *J. Physiol.*, (Lond.), 1921, **55**, 346-355.
60. — SALLET (J.). — Injections continues intravasculaires en physiologie et en thérapeutique: application au traitement des états de choc par l'adrénaline. Paris, 1936, 260 p., (Thèse méd. Paris 1936).
61. — SCHINZEL (G.). — Das Elektrokardiogramm der kleinen Laboratoriumstiere. Inaug. Diss., Munich, 1933, 42 p. imprimées.

62. — SCHOTT (E.). — Elektrokardiographische Studien bei akuten Vergiftungen. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1920, **87**, 309-341.
 63. — STRAUB (W.). — Mechanismus der Adrenalinwirkung und die mögliche Bedeutung der Substanz für den Kreislauf. *S.B. phys. méd. Ges.*, Würzburg., 1907, n° 6, 81-85.
 64. — TIFFENEAU (M.) et SCHNEINER (H.). — Effets hypertenseurs non durables de l'adrénaline en perfusion intraveineuse continue. Influence de la cocaïnisation. *Bull. Acad. méd.*, (Paris), 1938, **120**, 15-23.
 65. — TRENDELENBURG (P.). — Über die AdrenalinKonzentration im Säugetierblut. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1916, **79**, 154-189.
 66. — TRENDELENBURG (P.). — Die Hormone, Berlin, 1929, 351 p.
 67. — TRENDELENBURG (P.) et FLEISCHAUER (K.). — Über den Einfluss des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren. *Z. ges. exp. Med.*, 1913, **1**, 369-396.
 68. — VIGRAN (I. M.) et ESSEX (H. E.). — Studies on physiologic effects of large doses of epinephrine. *Amer. J. Physiol.*, 1950, **162**, 230-242.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	11
INTRODUCTION.....	13
PREMIÈRE PARTIE. — Les travaux antérieurs.....	15
— Evolution de la pression artérielle au cours des perfusions	
I. V. d'adrénaline.....	15
— Chez le lapin.....	16
— Chez le chien.....	16
— Chez le chat.....	19
— Actions cardiaque et respiratoire de l'adrénaline en perfusion	
continue.....	19
— Action sur la fréquence cardiaque.....	19
— Action sur la respiration.....	20
— Conclusion.....	21
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches personnelles.....	23
— Technique.....	23
— Système d'enregistrement.....	23
— Table de déroulement.....	26
— Préparation des animaux.....	27
— Déroulement de l'expérience.....	29
— Liquide perfusé.....	29
— Résultats.....	30
— Action sur la pression sanguine.....	30
1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min}$	31
0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 $\mu\text{g/kg/min}$	37
Conclusions.....	39
— Action sur la fréquence cardiaque et sur l'E. C. G.	39
Action sur la fréquence cardiaque.....	39
1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min}$	40
0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 $\mu\text{g/hg/min}$	42
Action sur l'E. C. G.....	44
Conclusions.....	46
— Action sur la respiration.....	47
1, 2, 5, 10 et 20 $\mu\text{g/kg/min}$	47
0,2, 0,02, 0,01 et 0,002 $\mu\text{g/kg/min}$	49
Conclusion.....	51
DISCUSSION.....	51
CONCLUSION.....	55
RÉFÉRENCES.....	57

